UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1974-75 N° 68

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1974

PAR

JEAN-PAUL ZEMB

EXPLORATION par la FLUORESCEINE de l'ÉTAT VASCULAIRE des MEMBRES INFÉRIEURS chez les DIABÉTIQUES

ETUDE EN DOUBLE AVEUGLE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE DU PIRIDOXILATE

Membres du Jury :

MM. Y. DENARD — *Président*

A. BAZEX
Ch. DARNAUD
P. PUEL — *Assesseurs*

R. VOISIN — *Suppléant*

1974

Imprimerie « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas — TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0069

EXPLORATION PAR LA FLUORESCEINE DE L'ETAT VASCULAIRE DES MEMBRES INFERIEURS CHEZ LES DIABETIQUES

Etude en double aveugle de l'effet thérapeutique du Piridoxilate

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1974-75 N° 68

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1974

PAR

JEAN-PAUL ZEMB

EXPLORATION par la FLUORESCEINE de l'ÉTAT VASCULAIRE les MEMBRES INFÉRIEURS chez les DIABÉTIQUES

ETUDE EN DOUBLE AVEUGLE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE DU PIRIDOXILATE

Membres du Jury :

MM. Y. DENARD	*Président*
A. BAZEX	
Ch. DARNAUD	*Assesseurs*
P. PUEL	
R. VOISIN	*Suppléant*

1 9 7 4

Imprimerie « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas — TOULOUSE

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université.... MM. LARENG
1er Vice-Président ..... MATHIS

2me Vice-Président ..... MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité de Sciences Méd. Toul.-Purpan BOLLINELLI

Directeur de l'Unité de Sciences Méd. Toul-Rangueil ENJALBERT

DOYENS HONORAIRES

MM. LAZORTHES BRUSTIER. CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

CALMETTES.
MM. VALLOIS. BUGNARD. THOMAS
TAPIE. VINCENT. LAGROT.
DELAS. MOREL. FABRE
RISER. BOUISSET. JAHIER
DESFEORGES-MERIEL SENDRAIL SOREL
PONS MARQUES PLANQUES

PROFESSEURS

Cliniq. Médic. et Cardiolog. . MM. DARDENNE.
Clinique Médicale Sud.. .. GADRAT.
Clinique Chirurgicale.. .. .. GEDEON
Cliniq. Chirurg. A et Gynécol. POULHES.
Clin. Chir. B et du Cancer. GRIMOUD.
Clin. Chir. Infantile et Orthop. PASQUIE.
Clinique Chirurgicale Orthopedique et Traumatologique.. FICAT
Cliniq. de Chir. Cardio-Vasc. ENJALBERT.
Cliniq. des Mal. cut. et syph. BAZEX
Clin. des Mal. des Voies urin. LHEZ.
Cliniq. des Mal. infectieuses. ARMENGAUD M.
Clinique Médicale Infantile A. DALOUS.
Clinique Médicale Infantile B. REGNIER.
Clinique de Neuro-chirurgie.. LAZORTHES G.
Cliniq. Neurolg. et Psychia. GERAUD.
Clinique Obstétricale.. .. .. PONTONNIER.
Clinique Stomatologique et Chir. Maxillo-faciale .... CADENAT.
Clinique Ophtalmologique. .. DEODATI
Clinique O. R. L. et Chirurgie Maxillo-Faciale.. .. .. .. CLAUX.
Clin. de Pneumo-Phtisiologie. DELAUDE.
Clinique Rhumatologique.. .. RUFFIE, René.
Accouch. et Obstét. sociale.. MONROZIES
Anatomie.. .. .. BASTIDE
Anatomie Pathologique.. .. FABRE, Jacques.
Anatomie Appliquée ..... JUSKIEWENSKI S.
Anesthésie et réanimation . LARENG Louis
Bactériologie-Virologie .... ENJALBERT, Mme
Biophysique Médicale A.. .. AUVERGNAT.
Biophysique Médicale B.. .. BRU.
Cardiologie clinique expérim. CALAZEL
Biochimie Médicale .. .. .. VALDIGUIE, Paul.
Electro-Radiologie .. .. .. ROULLEAU
Embryologie Générale. .. .. BROUSSY, Jean.
Hématologie.. .. .. BIERME
Histologie.. .. .. BIMES.
Hydrologie Thérap. et Climat. DENARD
Hygiène et Médecine Sociale. MONNIER.
Immunologie .. .. DUCOS.
Médec. Lég. et Méd. du Trav. GREZE-RUEFF
Pathologie Chirurgicale.. .. DAMBRIN.
Path. Gén. et Méd. Expérim. BOULARD
Pathologie Médicale.. .. .. RIBAUT.
Physiologie .. .. BESSOU
Physiologie Appliquée et Phar. BAISSET.
Sémiologie et Clinique Médi LAPORTE. Jacques
Thérapeutique. .. .. DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique.. .. MM. BOUISSOU.
Biochimie Médicale.. .. .. DOUSTE-BLAZY.
Dermatologie-Vénéréologie .. DUPRE
Histologie et Embryologie. .. GUILHEM.
Histologie et Embryologie .. PLANEL
Neurologie et Neuro-Psychol. RASCOL.
Physiologie et Pharmacologie. MONTASTRUC.
Pneumo-Phtisiologie.. .. .. MIGUERES.
Médecine interne.. .. .. .. LE TALLEC.
Psychiatrie .. .. GAYRAL
Ophtalmologie.. .. .. BEC.
Médecine Générale .. .. .. ARLET.
Neuro-Chirurgie.. .. .. .. ESPAGNO J.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique.. .. MM. FABRE, Jean
Bactériologie, Parasitol., Virol. LARENG Mme M
Biochimie Médicale.. .. .. VALDIGUIE, Pier
Biophysique ..... GUIRAUD R.
Carcinologie.. .. .. ESTRADE.
Chirurgie Générale ..... SARRAZIN
ESCAT J.
COSTAGLIOLA
Chirurgie Infantile ..... GAUBERT
Chirurgie Thor Car--Vasculaire ESCHAPASSE.
Méd. générale et thérapeut. BES.
BOLLINELLI
SUC.
Médecine Générale ..... RIBET.
Médecine Interne ..... FEDOU R.
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique ..... UTHEZA
Parasitologie ..... LARROUY
Physiologie .. .. GERAL J.-P.
Physiologie ..... PAGES B.
Radiologie ..... COMBES

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse .. BECUE
COMBELLES
Anatomie Pathologique .... RUMEAU.
Anesthésiologie .. .. VIRENQUE
CATHALA B.
Bactériologie-Virologie .... DIDIER, Mme
Biophysique.. .. .. REGIS
Cancérologie ..... CARTON.
Cardiologie ..... BERNARDET
BONHOURE
Chirurgie Générale ..... GOUZI
LAZORTHES Fr.
Chirurgie Thor Cardio-Vascula PUEL.
GAILLARD J.
Endorinologie - Métabolisme Nutrition .. .. BAYARD Fr.
Gynécologie-Obstétrique .. .. PONTONNIER G.
Hépato-Gastro-Entérologie. .. PASCAL
Histol., Embryol., Cytogénét. SOLEILHAVOUP
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang ..... COLOMBIES
Médecine Interne ..... GALINIER
Méd. légale et toxicologie .. ARBUS L.
Médecine du Travail .. .. PUJOL M.
Néphrologie .. .. CONTE J.
Neurochirurgie ..... LAZORTHES Y.
Neurologie .. .. GUIRAUD-CHAUME
O.R.L. ..... LACOMME
Orthopédie, Traumatologie, Chir. plast. et reconstructive. GAY
Parasitologie .. .. SECUELA J.-L.
Pédiatrie Génétique Médicale. BARTHE Ph.
Pédiatrie Génétique Médicale. GHISOLFI
Pédiatrie génétique médicale. ROCHICCIOLI P.
Pneumo-Phtisiologie.. .. .. ALBAREDE J.-L.
JOVER
Physiologie ..... BESOMBES
Psychiatrie .. .. MORON P.
Radiologie ..... MANELFE
PUTOIS.
Rhumatologie .. .. FOURNIE A.
Stomatologie ..... FABIE
Thér., Réan. méd., Rééduc. fonct. et Hydr. ..... SALVADOR M.
Urologie.. .. .. PONTONNIER P.

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale. .. .. .. MM. SOUQUET.
Pathologie Expérimentale.. .. GLEIZES.
Obstétrique. .. .. ESPAGNO, Guy.

Secrétaire général de l'Université : M. PRINEAU J.-P.

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

UNIV. LEIDEN B

A MES PARENTS

Je vous dois tout

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Yvon DENARD

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez accueilli parmi vos élèves et confié le sujet de cette thèse. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites.

Soyez assuré que tous mes efforts tendront à ce que je sois digne de la confiance que vous m'accordez.

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR André BAZEX

Professeur de Clinique des maladies cutanées
et syphilitiques
Médecin des Hôpitaux

Votre dynamisme, la sûreté de votre jugement sont tels, que la dermatologie toulousaine vous doit l'essentiel de ce qu'elle est.

L'exemple de vos qualités humaines et votre haute probité professionnelle seront pour mes malades le gage le plus sûr.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Charles DARNAUD

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Vos profondes qualités humaines, l'étendue de votre culture, votre compétence enrichissent tous ceux qui ont la chance de vous entourer et suscitent mon admiration.

C'est un très grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je vous en remercie, et vous prie de trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux et très reconnaissants.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Pierre PUEL

Maître de Conférences agrégé de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

Chirurgien des Hôpitaux

J'ai bénéficié de votre enseignement.

Je vous remercie de l'attention que vous m'accordez et vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR Roger VOISIN

Chargé de cours à la Faculté

J'ai bénéficié de votre enseignement.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être parmi mes juges.

Veuillez recevoir, à l'occasion de ce travail, la marque de mon estime et de ma considération.

MONSIEUR LE DOCTEUR Jean DARNAUD

MONSIEUR LE DOCTEUR Jacques BAZEX

J'ai eu l'honneur d'assurer les fonctions d'interne à vos côtés.

Je me souviendrai toujours du bienveillant intérêt que vous m'avez manifesté.

Trouvez ici le gage de ma sincère amitié.

La réalisation de ce travail n'a été possible que grâce à l'aide de toute une équipe.

C'est un plaisir pour moi de témoigner ici ma gratitude à tous ceux qui ont concouru à sa réalisation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

INTRODUCTION

Le mot diabète, l'étymologie nous l'apprend, dérive d'un verbe grec qui signifie « passer à travers » ou « filtrer ». Selon les conceptions de la médecine archaïque, il fallait entendre par là qu'une « humeur », en l'occurence l'urine, filtrait en quantité anormale à travers le rein.

A cette époque lointaine, il était de pratique courante de goûter l'urine. Quand elle paraissait sans saveur inhabituelle, le diabète était dit insipide. Il était dit sucré, quand l'urine avait une « saveur de miel ».

Le diabète sucré serait aujourd'hui une maladie bénigne s'il consistait simplement en un « état où la glycémie est anormalement élevée, c'est-à-dire supérieure à 1,15 g à jeûn, et, 1,40 g à un moment quelconque de la journée » ; son pronostic serait excellent si les seules complications étaient la cétose et l'acidocétose, évolution ultime d'un trouble glycorégulateur négligé ou mal traité.

La réalité est toute différente, le diabète sucré est encore aujourd'hui une maladie très sévère, de graves menaces pèsent toujours sur le diabétique dont l'espérance de vie est en moyenne inférieure à celle du non-diabétique.

Ce pronostic sévère tient à l'existence de complications ; elles sont multiples et épargnent peu d'organes ; au sein d'un même organe, plusieurs processus physiopathologiques peuvent être facteurs de complications diverses, susceptibles d'exister isolément, de se succéder, de s'intriquer.

Les progrès thérapeutiques, ayant succédé

— tout d'abord à la découverte de l'INSULINE,
— puis à celle des antibiotiques,
— enfin, au développement des hypo-glycémiants de synthèse,

ont transformé le profil évolutif du diabète sucré. Ils ont superposé, aujourd'hui, l'essentiel du risque diabétique à celui, redoutable, d'une maladie vasculaire :

— diffuse et chronique ;
— évolutive, ordinairement thrombosante, particulièrement grave :

L'ANGIOPATHIE DIABETIQUE

Sa physiopathologie est encore obscure, son traitement curatif pratiquement inexistant, seule l'équilibration du diabète est susceptible de la prévenir, encore que cette assertion, elle-même, soit parfois mise en doute ; c'est dire qu'elle est devenue le grand souci des diabètologues : on en comprend aisément la raison lorsqu'on sait qu'elle tue trois diabétiques sur quatre.

Notre propos est d'étudier globalement cette atteinte vasculaire en choisissant une méthode basée sur la mesure du temps circulatoire au niveau des membres inférieurs où nous constatons la présence de vaisseaux de tout calibre et de longueur suffisante pour nous permettre de minimiser le plus possible le coefficient d'erreurs, et d'appliquer cette méthode à l'étude de l'effet thérapeutique d'une médication : le PIRIDOXILATE.

Nous mènerons cette étude en deux grandes parties :

l'une consacrée à une revue générale de l'angiopathie diabétique ;

l'autre, au compte rendu de notre étude personnelle.

PREMIERE PARTIE

REVUE GENERALE

EVOLUTION DES IDEES

Ce n'est que dans la seconde moitié du siècle dernier que l'on commence à faire un rapprochement entre troubles vasculaires et diabète.

La description de lésions hémorragiques au niveau de la rétine de sujets diabétiques apparaît dans la littérature peu de temps après qu'HELMHOLTZ eût inventé l'ophtalmoscope, en 1851. C'est, en effet, en 1855 que JAEGER rapporte la première description des aspects ophtalmoscopiques d'un cas de rétinopathie diabétique.

MARCHAL, en 1864, déclare que la gangrène du pied se retrouve avec une fréquence plus grande chez des sujets diabétiques.

En 1877, NETLESHIP et MAC KENZIE précisent l'aspect histologique de la lésion vasculaire rétinienne chez un diabétique : ils montrent l'aspect feuilleté de la paroi d'un microanévrisme.

Ensuite, en dépit de constatations cliniques de plus en plus nombreuses et caractéristiques, les aspects microscopiques des altérations vasculaires restent dans l'oubli pendant de nombreuses années.

Il faut alors attendre 1936, date à laquelle KIMMELSTIEL et WILSON décrivent des altérations de type nodulaire dans les espaces intercapillaires des glomérules rénaux chez les diabétiques. Ils donnent à cette lésion le nom de glomérulosclérose intercapillaire. Selon l'opinion

d'Allen (1941), ces nodules ont leur origine dans une anomalie de la membrane basale des capillaires glomérulaires.

Le deuxième organe dans lequel des modifications de capillaires sont histologiquement démontrées, est l'œil. En 1943, Ballantyne et Lowenstein publient une étude précise et insistent sur l'importance des micro-anévrismes veineux déjà observés en 1877, et qui paraissent être les lésions spécifiques.

En 1948, quatorze ans après la découverte de Kimmestiel et Wilson, Mac Manus montre que les nodules glomérulaires peuvent être électivement colorés par la méthode au P.A.S. (Periodic Acid-Schiff).

En 1954, Lundbaeck déclare que les lésions artérielles et capillaires du diabète font partie d'un seul désordre vasculaire spécifique et généralisé, de pathogénie jusqu'ici encore inconnue. Il propose le terme d'« angiopathie diabétique » pour désigner le syndrome clinique fait d'altérations vasculaires occlusives des extrémités des membres, des artères coronaires, de la rétine et du rein. Cette idée recevra le support de très nombreux travaux et des altérations vasculaires spécifiques seront mises en évidence dans différents organes et tissus chez les sujets diabétiques.

Deux études importantes, publiées en 1959, marquent le début des recherches modernes dans la pathologie des petits vaisseaux chez les diabétiques.

Fageberg compare les sections de nerfs des membres inférieurs chez des sujets diabétiques et non-diabétiques. Il met en évidence un épaississement homogène P.A.S. positif de la paroi des artérioles des nerfs chez les sujets diabétiques présentant une neuropathie.

Goldenberg, Alex, Joshi et Blumenthal, la même année, font une étude détaillée de pièces d'amputation,

et décrivent des lésions caractéristiques à type de prolifération endothéliale et de dépôt d'une substance colorable par le P.A.S. dans la paroi des vaisseaux.

Ces travaux stimulèrent l'intérêt et de nombreux organes furent examinés en microscopie optique, et également en microscopie électronique ; parmi les nombreuses publications, citons : ANGERWALL, 1961 ; AAGENAES, 1961 ; BLOODWORTH, 1962 ; DITZEL, 1962 ; CAMERINI-DAVALOS, 1963.

Selon BLUMENTHAL qui, en 1965, résume la question, ces lésions microangiopathiques se rencontrent chez 70 % environ des sujets diabétiques et 20 % des individus non-diabétiques. Outre les localisations rétiniennes et rénales, elles se retrouvent au niveau des vasa vasorum et des vaisseaux péri-adventiciels des gros troncs artériels, au niveau des petites artères et artérioles des nerfs, des muscles, de la peau et également au niveau du placenta chez les femmes diabétiques.

Actuellement, l'intérêt se porte sur la détection de ces lésions vasculaires dans les stades prédiabétiques. ROMANI et BOUTIER, en 1967, découvrent, dans 80 % des cas étudiés, des manifestations angiopathiques possédant les caractères de celles qui sont vues au cours du diabète clinique. La même année, VAGUE-ROBERT, à Marseille, étudiant la microangiopathie dans les états diabétiques et pré-diabétiques, à propos de 125 biopsies cutanées, met en évidence cette lésion chez 66 % des sujets diabétiques, 28 % des obèses diabétiques latents et 7,5 % des obèses non diabétiques. Des études ont également été faites chez le nourrisson né de mère diabétique (CAMERINI-DAVALOS, DITZEL, GARRACHON).

Mais, malgré les très nombreux travaux effectués, il subsiste encore beaucoup d'inconnues, tant sur l'histologie et la pathogénie que sur les liens mêmes de cette angiopathie avec la maladie diabétique. C'est ce que

nous allons voir en abordant au cours de cet exposé consacré à une revue générale de l'angiopathie diabétique :

— *les lésions élémentaires de l'affection ;*
— *la localisation de ces différentes atteintes ;*
— *les méthodes d'explorations ;*
— *les hypothèses pathogéniques ;*
— *les possibilités thérapeutiques.*

LES LESIONS ELEMENTAIRES

Cette atteinte vasculaire diffuse associe :

— une atteinte des gros troncs artériels, c'est la macro-angiopathie ;

— des altérations des petits vaisseaux, c'est la micro-angiopathie.

◆ LA MACRO-ANGIOPATHIE

La macro-angiopathie intéresse les vaisseaux de gros et de moyen calibre et les artérioles.

Responsable de l'aortocoronarite, de l'artérite cérébrale, de l'artérite des membres, elle est caractérisée par la formation de dépôts lipidiques dans l'intima des vaisseaux, par l'épaississement fibreux de leur paroi, avec hyalinisation, dépôt colorable par le fer colloïdal et altération de la limitante élastique interne.

Il s'agit de lésions d'athéro-sclérose, non spécifiques du diabète, mais auxquelles les troubles métaboliques confèrent quelques caractères particuliers :

— plus grande précocité ;

— plus grande fréquence ;

— tendance extrême à se calcifier ; très souvent associée à la média-calcose (calcification de la média laissant intacte l'intima) ;

— plus grande richesse en cholestérol et en phospholipides, présence de mucopolysaccharides qui, en lumière polarisée, comportent des aspects identiques à ceux que l'on observe au niveau des lésions rénales et rétiniennes ;

— le fait que la femme, même avant la ménopause, y est sujette tout autant que l'homme ;

— et sa coexistence fréquente avec les lésions artériolo-capillaires, c'est-à-dire avec :

◆ LA MICRO-ANGIOPATHIE

Caractéristique du diabète, elle concerne les vaisseaux de petit calibre, artérioles, capillaires et veinules ; atteignant les vaisseaux nourriciers des organes nobles, elle détermine d'importantes complications dégénératives.

On décrit :

— *la micro-angiopathie artériolaire* : distinguée de la lésion athéro-scléreuse par certains aspects anatomo-pathologiques et histo-chimiques :

▲ une importante prolifération endothéliale ;

▲ des dépôts de nature glyco-protéique au niveau de la média prenant la coloration de Mac Manus mais non le fer colloïdal ;

▲ une intégrité de la ligne limitante élastique interne.

Alors que l'athéro-sclérose, au contraire, se traduit par, nous l'avons déjà vu :

▲ une fibrose de l'intima avec hyalinisation ;

▲ des dépôts colorables par le fer colloïdal ;

▲ une altération de la limitante élastique interne.

Cette lésion artériolaire spécifique de l'angiopathie a été retrouvée au niveau de la peau, des reins, du cœur, des muscles, des vasa-vasorum et vasa-nervorum, de la rate, du foie, des surrénales, du tractus digestif, du placenta de femme diabétique.

— *la micro-angiopathie capillaire :*

Particulièrement étudiée au niveau de la peau par la pratique de biopsies cutanées, elle représente une atteinte très spécifique appréciée au microscope optique sur l'épaisseur de la paroi et sur l'accumulation à son niveau de substances hyalines colorables par le P.A.S. et en microscopie électronique faite d'un épaississement de la membrane basale que l'on peut mesurer.

— *la micro-angiopathie veinulaire :*

A tropisme conjonctival et rétinien ; la bio-microscopie nous montre des veinules dilatées et tortueuses expliquant avec la stase circulatoire, la survenue de thromboses de la veinule et l'hémorragie qui, suivie d'une réaction cicatricielle entraîne une néo-vascularisation très fragile et responsable de nouvelles hémorragies.

Nous venons de décrire les deux grands types d'altérations angiopathiques et athéro-scléreuses, disons qu'elles coexistent le plus souvent et que le diabète ajoute ses propres stigmates micro-angiopathiques à l'artériopathie athéro-scléreuse :

— comme cette dernière s'attaque essentiellement aux vaisseaux de gros et moyen calibre, la micro-angiopathie étend le processus à la totalité du réseau artériel, aux capillaires et aux veinules ;

— en exerçant ainsi, une entrave considérable à toute velléité de néo-vascularisation collatérale supplétive.

LOCALISATIONS DE CES DIFFERENTES ATTEINTES VASCULAIRES

Les très nombreuses études anatomiques pratiquées font ressortir la notion d'ubiquité de la vasculopathie diabétique. En effet, cette lésion, décrite pour la première fois au cours de la seconde moitié du siècle dernier, au niveau de la rétine, a été depuis successivement mise en évidence au niveau de presque tous les organes. Selon la localisation, des conséquences graves peuvent en résulter : troubles fonctionnels sévères, comme la cécité en cas de lésions au niveau de la rétine ; risque mortel, comme pour la néphropathie en cas d'atteinte rénale.

C'est ce caractère de gravité qui domine dans cette atteinte vasculaire dont nous allons voir les dégâts au niveau de ses organes cibles.

1° - LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

La rétinopathie diabétique occupe une place de premier plan dans l'actualité diabétologique moderne par sa fréquence et la gravité de son pronostic.

Actuellement, les statistiques se multiplient et l'on peut dire que les atteintes rétiniennes se retrouvent dans 90 % de la population diabétique.

A cette fréquence s'ajoute la gravité évolutive de certaines formes qui font que le problème de la rétinite,

devenue rétinopathie diabétique en raison de son aspect dégénératif, est un souci de chaque jour de par sa gravité.

L'aspect classique de la rétinopathie diabétique est maintenant bien connu ; de très nombreuses méthodes de classification ont été successivement proposées.

Les stades décrits ne correspondant pas de l'une à l'autre, on peut admettre la classification suivante :

◆ *Stade I :* dilatation des troncs veineux rétiniens ;

◆ *Stade II :* apparition de micro-anévrismes, il s'agit de lésions spécifiques du diabète correspondant à l'ectasie des parois des artères rétiniennes. Ils apparaissent comme de petites taches rouges à l'examen du fond d'œil, en rapport avec des troncs vasculaires. On les compare classiquement à des piqûres de puces. Ils évoluent vers la thrombose qui donne parfois l'impression d'une guérison. Très précocément, ils peuvent être détectés par l'angiographie à la fluorescéine ;

◆ *Stade III* : apparition d'exsudats, d'hémorragies punctiformes ;

◆ *Stade IV* : correspond à l'aggravation des lésions précédentes et à l'apparition de lésions en nappe ;

◆ *Stade V :* apparition de néo-vaisseaux sur la rétine tendant à envahir le vitré. On parle alors de rétinopathie proliférante. Ces proliférations peuvent aboutir à la formation de véritables brides rétiniennes pouvant entraîner des décollements rétiniens.

Des aspects évolutifs particuliers se voient dans des circonstances étiologiques particulières et ont des pronostics différents.

◆ *la rétinopathie micro-ponctuée :*

Elle est l'apanage des sujets présentant un diabète maigre ou plus rarement gras, ancien et bien contrôlé.

Dans ces conditions, seules les lésions de type II et III sont présentes, rares et disséminées. Il s'agit d'une rétinopathie peu évolutive n'entravant pas la fonction occulaire et éventuellement susceptible de régression temporaire.

◆ *la rétinopathie hémorragique :*

Elle se voit chez les sujets diabétiques jeunes, mal équilibrés ; elle comporte des lésions hémorragiques (type IV) rapidement évolutives. Le pronostic fonctionnel est très mauvais et la cécité rapide. Cette rétinopathie serait une indication de choix de l'hypophysectomie.

◆ *la rétinopathie mixte :*

Propre au diabétique gras âgé, elle combine des lésions de type hypertensif et athéro-scléreux à des lésions de type diabétique. Son évolutivité dépend du contrôle du diabète.

◆ *la rétinopathie lipidique :*

Elle se voit chez des diabétiques présentant parallèlement une hyperlipémie. Elle consiste en des exsudats mous, volumineux, jaunâtres, liés à des dépôts lipidiques.

2° - LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

Complication importante du diabète sucré, elle se caractérise par :

— sa fréquence très élevée et son grand rôle dans la mortalité depuis que l'insuline a augmenté l'espérance de vie des diabétiques.

— sa gravité parmi les néphropathies chroniques car elle atteint des sujets présentant une défaillance polyviscérale.

L'atteinte glomérulaire est prédominante, elle réalise une atteinte artériolo-capillaire particulière qui s'inscrit dans le cadre d'une véritable micro-angiopathie diffuse de tous les organes. Cette maladie conditionne le pronostic du diabétique dans la mesure où il n'existe pas de point d'impact thérapeutique qui puisse l'enrayer.

Deux aspects principaux sont individualisés :

◆ l'atteinte interstitielle, pyélonéphrite, secondaire aux phénomènes infectieux, se traduisant par l'infection urinaire ou plus rarement par la Gravissine, nécrose papillaire.

◆ l'atteinte glomérulaire : c'est la glomérulo-sclérose où l'atteinte capillaire domine. Il en existe deux formes :

▲ la forme nodulaire, décrite par KIMMELSTIEL-WILSON, la première connue (1936) ;

▲ la forme diffuse ; précisée grâce à la microscopie électronique, plus précoce que la forme nodulaire mais moins spécifique. Les mêmes lésions élémentaires se retrouvent dans les deux formes qui sont à des stades d'évolution différents, la même expression de l'atteinte diabétique glomérulaire.

Envisageons ces différentes lésions.

a) LESIONS GLOMERULAIRES

— *Formes nodulaires :*

La glomérulo-sclérose nodulaire inter-capillaire (KIMMESTIEL-WILSON) associe nodule et lésion de la membrane basale capillaire.

◆ *Nodule :* dépôt mésangial dense, centrolobulaire hyalin, au nombre de 1 ou 2 à 3 par glomérule ; En optique, nodule paucicellulaire membranoïde

P.A.S. positif, entouré de lumière capillaire aplatie ou parfois dilatée ;

En électronique, dépôt osmiophile lamellaire en coloration argentique, comportant des muco-polysaccharides en abondance.

- *Capillaire* : épaississement vrai de la membrane basale au contact avec l'espace inter-capillaire, correspondant à un dépôt hyalin, P.A.S. positif identique.

— *Formes diffuses :*

Réalisées par un épaississement parfois considérable de la membrane basale capillaire, segmentaire et focale au début, puis généralisé et diffus ; correspondant à un dépôt dense, hyalin, P.A.S. positif semblable à la membrane basale contenant des muco-polysaccharides.

Cette forme s'associe toujours à des dépôts intercapillaires diffus identiques mais aussi sous endothéliaux, non encore organisés en nodules.

L'évolution tardive se fait vers le pain à cacheter.

— *Lésions associées aux deux formes :*

- prolifération endothéliale nulle ou minime permettant le diagnostic différentiel avec la glomérulo-néphrite lobulaire ;
- fusion des pédicelles avec vacuolisation osmiophile des cellules épithéliales ;
- épaississement de la basale capsulaire par dépôt hyalin ;
- lésions exsudatives : dépôts « fibrinoïdes » sous endothéliaux, en périphérie d'un lobule pouvant réaliser un aspect en croissant. Cette lésion est tardive.

— *Evolution :*

Elle se fait toujours vers le pain à cacheter.

b) Lesions extra-glomerulaires :

— *Lésions artériolaires :*

Dépôt hyalin sous-intimal, P.A.S. positif, situé en dehors de la limitante élastique interne, comprimant la lumière. Son siège préférentiel au sein de l'artériole efferante la rend spécifique du diabète ;

— *Lésions tubulo-interstitielles :*

Infiltrat lympho-plasmocytaire et fibrose interstitielle. Epaississement de la membrane basale des tubes proximal et distal. Vacuolisation des cellules du tube proximal avec gouttelettes lipidiques ou glycogéniques (rares mais spécifiques).

c) Specificite des lesions :

La forme nodulaire est pathognomonique du diabète. Le seul diagnostic différentiel peut se discuter avec la glomérulo-néphrite lobulaire, mais le lobule s'accompagne d'une hypercellularité endo-capillaire nette. L'artériosclérose de l'artère efférente est spécifique du diabète. La forme diffuse n'est donc pas spécifique.

Cette glomérulo-sclérose se traduira par des signes d'atteinte glomérulaire :

- la protéinurie est constante, généralement faible, parfois accompagnée d'une hématurie microscopique ;
- le syndrome néphrotique survient fréquemment mais dans une phase plus tardive ; annoncé par l'apparition d'œdème, l'augmentation de la protéinurie, il est sans particularité clinique ; l'immunoélectrophorèse de la protéine est :

— moyennement sélective ;
— comporte parfois des lipo-protéines ;
— on note un tracé tubulaire en cas d'atteinte interstitielle associée ;

- l'hypertension artérielle survient dans la moitié des cas. Sa sévérité et son évolution sont fonction de la gravité des lésions glomérulaires. Le fond d'œil ajoute alors à la rétinopathie diabétique des lésions hypertensives.
- l'insuffisance rénale chronique, terme évolutif plus ou moins tardif des atteintes glomérulaires. Lentement progressive, elle aboutit à l'urémie terminale sauf accident aigu intercurrent.

L'ensemble de ces signes traduit déjà l'importance de l'atteinte capillaire caractérisant la glomérulopathie diabétique. Mais à cette atteinte, s'ajoutent les diverses formes de la lésion interstitielle d'origine infectieuse.

Ainsi, la néphropathie est, en fait, toujours complexe ; il y a toujours association à des degrès divers de lésions de glomérulo-sclérose et de pyélonéphrite, l'une aggravant l'autre, même si l'atteinte glomérulaire paraît prédominer largement.

Les malades sont souvent vus à un stade évolué où l'histoire clinique et la symptomatologie mêlent les éléments correspondants à l'atteinte rénale bi-polaire.

3° - LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

L'anomalie vasculaire joue très certainement un rôle majeur. Les lésions des vasa-nervorum mises en évidence par Goldenberg et ses coll., entraînent des altérations nerveuses ayant pour conséquences diverses manifestations neurologiques. Mais l'angiopathie n'est pas seule en cause et un facteur métabolique cellulaire est à considérer.

Cette neuropathie diabétique peut se concrétiser selon différents tableaux cliniques :

◆ troubles sensitifs, réflexes et neurotrophiques (maux perforants plantaires, arthropathies nerveuses) sont parmi les aspects les plus fréquents et les plus spécifiques.

◆ une participation végétative variable dans ces manifestations est également très souvent relevée : les troubles vaso-moteurs sont fréquents bien que discrets à type d'érythème facial vaso-moteur ou d'hypotension orthostatique. Les perturbations vasomotrices sont mises en évidence par des tests montrant l'absence de vaso-dilatation à la chaleur et de vaso-constriction au froid. Les troubles de la sudation se traduisent par une anhydrose ou une hyperhydrose retrouvée dans les régions où existent des troubles sensitifs ;

◆ signalons aussi les déficits moteurs avec amyotrophie, les paralysies occulo-motrices et d'autres manifestations telles les polynévrites non spécifiques certes, mais dont le diabète semble favoriser la survenue.

4° - LA MICRO-ANGIOPATHIE DERMIQUE DIABETIQUE

A côté de troubles circulatoires fonctionnels, la micro-angiopathie serait responsable de trois types de lésions cutanées exprimées cliniquement :

— *la « dermopathie diabétique »* ou « *lésion atrophique circonscrite des membres inférieurs* » décrite par MELIN (1964) et BINKLEY (1965).

Elle atteint de préférence les hommes porteurs de complications dégénératives. Elle siège aux membres inférieurs où elle se traduit, au début, par de multiples

petites papules arrondies de teinte brune, laissant place à des taches atrophiques et pigmentées.

L'épiderme qui les recouvre est fin, brillant, craquelé, l'ensemble évoquant de banales cicatrices atrophiques, post-traumatiques. Les lésions tendent à disparaître spontanément au bout de 1 à 2 ans, mais de nouvelles lésions apparaissent, donnant l'impression d'une évolution chronique stationnaire.

L'histologie montre des troubles vasculaires importants avec dépôts d'un matériel P.A.S. positif autour des capillaires.

— *la « nécrobiosis lipoïdica diabéticorum »* : elle a été décrite, en 1929, par Oppenhein et, en 1932, par Urbach. Le premier cas français a été rapporté par Nanta et Bazex en 1939.

Intéressant très souvent les femmes, l'affection est pratiquement pathognomonique du diabète (90 % des cas). En effet, les sujets non diabétiques qui en sont atteints sont presque toujours dans un état pré-diabétique décelable par les épreuves d'hyper-glycémie provoquée.

Sur le plan clinique, elle réalise un aspect de dermite sclérodermiforme atrophiante.

Les lésions siègent à la face antérieure des deux jambes, rarement aux chevilles, au tronc, aux membres ou au visage. Elles débutent par de petites nodosités qui confluent en placards allongés dans l'axe de la jambe de plusieurs centimètres à contour bien limité, ovalaire ou polycyclique.

L'épiderme est atrophique, luisant, collé sur les plans sous-jacents. Le centre de la plaque est de couleur chamois, tandis que la zone périphérique active est rouge violacé, légèrement surélevée, de consistance ferme.

A la longue, ce placard se modifie, se déprime, s'atrophie, prend un aspect sclérodermiforme adhérant aux plans profonds.

Le tableau clinique est généralement très évocateur ; cependant, certaines variétés peuvent faire hésiter le diagnostic ; ce sont :

- la forme syphiloïde qui présente en périphérie un bourrelet ulcéro-croûteux,
- la forme à type de granulome annulaire : les nodules sont groupés en anneaux autour d'un centre jaunâtre et le diagnostic est souvent difficile, d'autant plus que le granulome annulaire correspond parfois à un état diabétique latent (pour certains, sa découverte doit faire systématiquement rechercher le diabète, l'histologie ne permet pas de conclure formellement) ;
- la forme à type de nodules juxta-articulaires : quand les nodules sont disposés sur le dos des articulations des doigts, ils peuvent simuler un érythéma élévatum diutinum, et au niveau des coudes, ils ressemblent à des nodules rhumatoïdes.

Sur le plan histologique, les lésions de la nécrobiose lipoïdique siègent dans le derme profond, la biopsie montre un granulome palissadique épithélioïde entourant un foyer de nécrobiose du collagène. La vascularite est constante avec prolifération endothéliale et dépôts de substances, P.A.S. positif à l'intérieur des capillaires.

Enfin,

— *la « bullosis diabéticorum »* : décrite par KRAMER en 1930, elle se traduit par une éruption de bulles volumineuses uni ou bilatérales, toujours multiples, à contenu serreux ou hémorragiques qui surviennent en peau saine. Elles ne s'accompagnent ni de brûlures ni de prurit et guérissent spontanément en quelques semaines.

Histologiquement, la bulle peut être sous-épidermique ou intra-épidermique, mais sans acantholyse ; le mécanisme pathogénique de cette bullose diabétique est encore imprécis mais on tend à l'intégrer dans le cadre des micro-angiopathies en raison de lésions histologiques témoignant d'une certaine fragilité vasculaire et de son association à d'autres manifestations de la micro-angiopathie.

Envisageons maintenant les lésions rattachées à la macro-angiopathie :

Elles consistent en une atteinte essentiellement des vaisseaux des membres, des coronaires et des artères à destinée céphalique.

5° - L'INSUFFISANCE CORONARIENNE

Fréquente, grave, parfois révélatrice, d'où l'intérêt d'un électro-cardiogramme systématique chez le diabétique. Dans l'immense majorité des cas, c'est une atteinte des gros troncs coronariens au niveau du segment proximal, mais les coronarographies ont montré la fréquence des atteintes coronariennes distales.

Les manifestations cliniques en sont polymorphes :

— angor typique avec douleur rétrosternale constrictive ;

— forme latente découverte par l'E.C.G. ;

— insuffisance cardiaque progressive, rapidement installée et rapidement évolutive ;

— infarctus du myocarde typique avec, dans l'ensemble, un pronostic plus sévère que chez le non diabétique.

6° - ATHERO-SCLEROSE CEREBRALE

Deuxième facteur de mortalité après la coronarite, elle est très fréquente dans les formes mineures :

— perte de mémoire ;
— modification de l'attention ;
— céphalées ;
— vertiges ;
— hémiparésie transitoire.

Elle est plus rare sous la forme d'accidents graves, hémiparésie, hémiplégie, survenant de façon précoce, d'où la règle devant une hémiplégie survenant chez un sujet jeune de penser au diabète.

Ces accidents neurologiques sont très limités, mais par sommation, penvent donner des troubles complexes et, enfin, il faut souligner la rareté de l'hémorragie cérébrale, chez le diabétique, qui fait presque exclusivement des hémiplégies par ramollissement cérébral.

7° - L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Est fréquente, en général modérée, peu oscillante, donnant peu de signes fonctionnels et les accidents en sont rares.

L'hypertension artérielle est surtout un facteur aggravant des complications vasculaires.

8° - L'ATTEINTE DES ARTERES RENALES

Donne le tableau de la néphro-angiosclérose sous la forme d'une G.N.C. au début souvent insidieux, d'évolution progressive. Ce sont les clearances rénales systéma-

tiques qui permettent le diagnostic et d'en suivre l'évolution. Le terme ultime est l'insuffisance rénale. Cette néphroangiosclérose s'associe avec la glomérulosclérose diabétique.

9° - L'ARTERIOPATHIE DES MEMBRES INFERIEURS

Elle s'observe chez 70 à 80 % des diabétiques.

Elle s'individualise à sa période d'état par l'association de lésions tronculaires banales d'athérosclérose et de lésions artériolaires distales spécifiques. L'athéroslérose paraît être le phénomène le plus important. Mais à la suite des travaux de GOLDENBERG et coll., ont été mises en évidence les lésions des petits vaisseaux artériolaires distaux mais aussi des lésions des vasa vasorum des gros troncs artériels. Cette atteinte des vaisseaux nourriciers des grosses artères peut expliquer la précocité d'apparition de la macro-angiopathie et serait en faveur d'une théorie uniciste de la vasculopathie.

Cliniquement, les quatre phases de l'artérite sont estompées :

- la première *phase de latence* est très prolongée ;
- le classique *syndrome de claudication intermittente est tardif*, siège aux mollets, mais parfois plus distal, limité au pied ;
- *l'ischémie de décubitus*, avec ses douleurs nocturnes, est souvent absente mais, par contre, des paresthésies nocturnes sont très fréquentes et précoces ; liées à la névrite, elles en imposent souvent pour des douleurs d'artérite ;
- *la gangrène* qui, ailleurs, marque le stade ultime, est ici assez courante ; c'est elle qui, parfois, fera découvrir l'artérite et même le diabète. Elle survient à la

suite d'un minime traumatisme (écorchure, piqûre, excision d'un cor, taille d'un ongle incarné...) sur un membre ischémique. Classiquement humide, la gangrène diabétique est devenue sèche, depuis l'ère des antibiotiques. Elle réalise une escarre noire, dure, non inflammatoire, qui s'éliminera progressivement en laissant une ulcération profonde.

Ainsi, la latence clinique est très fréquente et pour l'étude de cette artériopathie diabétique, la mise en évidence du T.A.V., test complémentaire à une fluoroscopie classique par voie intra-artérielle, est d'un très grand intérêt. Il peut en effet révéler précocément une atteinte de la circulation artériolo-capillaire que méconnaîtrait la fluoroscopie simple et même une artériographie (Pierri et coll.).

METHODES D'EXPLORATIONS

Les innombrables méthodes proposées visent à mettre en évidence, le plus précocément possible, les stigmates de l'angiopathie diabétique.

— Les unes étudient les altérations anatomiques et histologiques des parois vasculaires ;

— les autres explorent l'état fonctionnel de la circulation périphérique artériolaire, capillaire et veinulaire.

Si les premières donnent des indications sur la morphologie des lésions, elles apprécient mal l'atteinte fonctionnelle ; par analogie, la lecture d'une carte routière informe sur le profil de la route mais ne renseigne pas sur sa qualité fonctionnelle au moment où nous la parcourons. Les méthodes d'exploration fonctionnelle pallient cette insuffisance.

Envisageons ces différentes méthodes.

1° — METHODES ANATOMIQUES

a) L'OPHTALMOSCOPIE est celle qui donne les résultats les plus tardifs, mais le fond d'œil et les vaisseaux rétiniens ont le privilège d'être directement et facilement visibles sur le sujet vivant. Le dépistage des rétinopathies est ainsi particulièrement aisé, de même que la surveillance de l'évolution de la maladie.

b) La biopsie gingivale :

donne des résultats inconstants : Emmanuelli ne trouve pas de différence entre les sujets normaux et diabétiques ; Russel trouve des lésions typiques dans 38 % des cas ; Simonin et coll. dans 52 % des cas.

c) L'etude des capillaires cutanes :

en microscopie optique (lobule de l'oreille, doigt, avant-bras, orteil) donne des résultats tardifs.

d) L'etude des capillaires renaux :

au microscope optique donne des résultats très précoces.

e) Mais c'est surtout l'etude en microscopie electronique, effectuée essentiellement au niveau de la peau et du rein, qui montre les lésions les plus précoces.

2° — EPREUVES FONCTIONNELLES

Elles visent à mettre en évidence les anomalies de la microcirculation avant même l'apparition des lésions en microscopie optique.

a) La bio-microscopie conjonctivale :

montre un rapport veine-artère nettement augmenté dans un fort pourcentage de cas (85 % pour Romani).

b) La biomicroscopie du lit ungual donne 75 % de résultats anormaux.

c) La vitesse de resorption d'une substance marquee :

— albumine iodée par voie intra-dermique ;

— xénon 133 intra-musculaire ou sous-cutané ;
conduit au diagnostic précoce dans 90 % des cas.

d) L'ANGIO-FLUORCGRAPHIE RETINIENNE donnerait également des résultats très précoces ;

e) LA FLUOROSCOPIE classique donnerait des résultats intéressants dans 30 % des cas (SIMONIN) ;

f) LA MESURE DU TEMPS ARTERIO-VEINEUX est, par contre, plus intéressante, permettant 85 % de résultats positifs.

Ainsi, les méthodes qui explorent la capacité fonctionnelle de la micro-circulation semblent nettement plus sensibles que l'histologie classique pour la détection précoce de l'angiopathie diabétique.

Nous allons développer la technique de l'examen fluoroscopique des membres inférieurs, puisque nous l'avons utilisée pour notre étude personnelle.

FLUOROSCOPIE DES MEMBRES INFERIEURS :

Cet examen dérive de la fluoroscopie classique par voie intra-artérielle qui mesure la vitesse du courant sanguin en suivant le trajet d'une substance fluorescente injectée.

Depuis que LANGE et BOYD, en 1942, eurent décrit les différents avantages offerts par la fluorescéine, produit non toxique pour le malade et qui peut être détecté au niveau de la peau et des muqueuses par la lumière de WOOD, cette technique fut progressivement perfectionnée.

En 1943, MATHAUSEN et MERLISS ont l'idée de créer des boutons intra-dermiques d'histamine ; ce procédé leur permet de mieux voir la fluorescence dès son apparition. Les résultats obtenus sont donc meilleurs car les temps plus précis.

En 1950, la méthode est mise au point à Marseille par JOUVE, PIERRON et AUBERT, et largement utilisée depuis ainsi que par d'autres écoles.

En 1962, VAGUE l'applique au dépistage des troubles circulatoires chez des obèses diabétiques, pré-diabétiques ou normaux glycémiques.

C'est PIERI et CASALONGA qui, en 1966, à Marseille également, mettent au point le test artério-veineux.

Le test artério-veineux est l'appréciation du temps qui s'écoule entre l'injection d'une solution de fluorescéine dans l'artére fémorale et l'apparition de la fluorescence au niveau du sang s'écoulant d'une aiguille placée dans une branche de la veine saphène interne, au niveau de la malléole.

La technique que nous avons employée est la suivante :

— Tout d'abord, le malade s'allonge sur un plan dur demi-heure avant l'examen dans une pièce réservée à cet usage ;

— puis, on pratique 5 papules intra-dermiques d'histamine aux emplacements suivants :

— racine de la cuisse ;
— face antérieure du genou ;
— face externe et moyenne de la jambe ;
— face antérieure du cou de pied ;
— dos du pied à la racine du gros orteil.

— dans un deuxième temps, après avoir posé au tiers supérieur de la jambe un garrot peu serré n'entra-

vant pas la circulation artérielle, la veine saphène interne est ponctionnée au niveau de la malléole avec une aiguille à biseau court de 8 à 10/10e de mm de diamètre, montée sur une seringue contenant un ml de solution d'héparine. On réinjecte dans la veine le sang mêlé à l'héparine puis on laisse l'aiguille en place sans enlever le garrot. Le sang rendu ainsi incoagulable continue à couler de l'aiguille dans un haricot placé sous le talon du malade.

— On injecte alors dans l'artère fémorale, au niveau de l'arcade crurale, 10 ml d'une solution de fluorescéine à 10 % aussi rapidement que possible. Cette étape s'effectue dans une pièce obscure, le membre est éclairé par une lampe de Wood, facilement maniable. On compte à l'aide d'un métronome les temps d'éclairement des boutons histaminiques, puis le temps d'apparition de la fluorescence dans le sang veineux qui coule de l'aiguille. On apprécie enfin la diffusion cutanée à partir des boutons dermiques.

Ainsi, une fluoroscopie classique est toujours associée au test artério-veineux.

Chez le sujet normal, les temps d'éclairement des papules sont en moyenne de :

— 5 secondes pour la cuisse ;
— 9 » » le genou ;
— 12 » » le mollet ;
— 17 » » le cou de pied.

Le temps d'éclairement du bouton histaminique de la base du gros orteil coïncide avec le temps d'apparition de la fluorescence du sang au niveau de l'aiguille : ce temps se situe aux environs de 22 secondes.

Ensuite, on remarque que très rapidement, 30 secondes au plus, la coloration diffuse à tout le membre à partir des boutons d'histamine.

D'une manière générale, les résultats obtenus par ce test peuvent être classés en trois groupes :

— *premier groupe :* fluoroscopie normale et temps artério-veineux normal ;

— *deuxième groupe :* fluoroscopie anormale et temps artério-veineux anormal ;

– *troisième groupe :* fluoroscopie normale et temps artério-veineux anormal ;

C'est ici que le test prend toute sa valeur en objectivant une atteinte de la circulation profonde artériolo-capillaire, atteinte précoce, infra-fluoroscopique, d'où son intérêt au cours du dépistage de l'angiopathie chez un diabétique.

PATHOGENIE

« Il y a une vingtaine d'années, nous ne pouvions avancer, pour expliquer la fréquence des angiopathies diabétiques, que des pathogénies dépourvues de toute consistance, bien que nous ayons compris déjà à quel point diabète et angiopathie étaient liés.

Aujourd'hui, les faits accumulés sont si nombreux et si divers, que nous en éprouverions plutôt une certaine confusion... »

Ch. DARNAUD - Y. DENARD.

La pathogénie de la macro-angiopathie se rattache à celle de l'athéro-sclérose et de l'artério-sclérose.

Il est plus intéressant d'approfondir celle de la micro-angiopathie, étant donné sa spécificité.

Celle-ci est loin d'être élucidée ; les conceptions étiologiques ont été nombreuses et, actuellement, on tend à retenir essentiellement 4 éléments :

— un mécanisme dégénératif ;
— un mécanisme génétique ;
— un mécanisme immunologique ;
— un défaut de l'insulino-sécrétion.

1° — MECANISME DEGENERATIF

De nombreuses théories sont proposées pour expliquer la pathogénie de l'angiopathie diabétique. Ce sont les anomalies métaboliques qui ont d'abord été invoquées dans la génèse des lésions vasculaires.

a) Lipides et diabete :

Ainsi que le rapporte Biserte dans une revue des travaux publiés antérieurement à 1964 et que confirment depuis de nombreux auteurs, il est fréquent d'observer une hyper-lipémie au cours du diabète.

Les lipides totaux sériques sont élevés chez 50 % des diabétiques ; le taux du cholestérol, des beta lipo protéines et des tri-glycérides est augmenté dans 58 % des cas, notamment chez des sujets présentant des complications dégénératives.

Certains travaux précisent que l'hypertriglycéridémie n'est significative chez le diabétique qu'après l'âge de 30 ans pour progresser ensuite avec l'âge et en fonction de complications dégénératives.

Il existe, en outre, chez le diabétique, une rupture d'équilibre entre le taux d'acides gras non estérifiés qui augmente et celui des acides gras poly-insaturés qui s'abaisse.

L'ensemble de ces anomalies rappelle les troubles biologiques de l'athérome.

Losque l'on se réfère à la classification des hyperlipémies, l'hyper-lipémie diabétique s'intègre à la catégorie des hyper-lipémies mixtes, les deux autres catégories étant l'hyper-cholestérolémie et l'hyper-triglycéridémie endogène (De Gennes).

Les troubles du métabolisme lipidique du diabétique sont également retrouvés au cours des états pré-diabétiques et de l'obésité.

Le métabolisme des lipides est en étroite relation avec celui des glucides et avec l'activité insulinique. Sous l'influence de l'insuline, le glucose provoque une fixation des acides gras au niveau du tissu adipeux et s'oppose à leur libération dans le sang. Chez le sujet normal, l'administration de glucose déprime le taux d'acides gras plasmatiques au prorata de l'assimilation glucidique cellulaire. Chez le diabétique, l'administration de glucose, telle qu'elle est pratiquée au cours de l'hyperglycémie provoquée, ne déprime que faiblement le taux d'acides gras plasmatiques.

Pour certains auteurs (Randle), la libération d'acides gras non estérifiés serait le phénomène initial du diabète, alors que la sécrétion d'insuline est encore normale.

La formation exagérée de ces acides entraverait le métabolisme glucidique et provoquerait une hyper-sécré-

tion insulinique compensatrice. A la longue, la sécrétion d'insuline serait altérée par surmenage.

Ainsi que le résume Biserte : « ... On ne peut méconnaître le faisceau d'arguments cliniques, statistiques, expérimentaux qui démontrent l'action nocive sur les artères des accumulations lipidiques plasmatiques... On sait que le diabète expose à la survenue d'une athérosclérose précoce et on ne peut manquer d'être frappé par la similitude du syndrome dyslipémique des diabétiques avec celui des athéromateux... Chez le diabétique jeune, tend à se constituer une artériopathie spécifique à déterminisme occulaire, rénal et nerveux ; la surcharge lipidique joue sûrement un rôle favorisant dans sa survenue. »

Ainsi, l'hyperlipémie du diabétique serait déterminante dans la génèse des complications vasculaires de type athéromateux et favorisante dans la constitution de l'angiopathie spécifique.

Notons que Moreau, dans une publication récente, constate, d'après les études statistiques, que la responsabilité de l'hyperlipémie dans la génèse de la rétinopathie diabétique peut être retenue.

De Gennes propose l'utilisation d'un normo-lipémiant dans le traitement des hyperglycémies et la prévention de leurs complications vasculaires. Warembourg le préconise chez les diabétiques dans les mêmes indications. Plauchu, après 6 à 8 mois de traitement, constate, chez 25 diabétiques, une diminution de la lipémie et, dans certains cas, une stabilisation ou une régression des lésions rétiniennes.

b) Troubles de la glyco-regulation :

On a longtemps considéré que l'angiopathie diabétique était la conséquence des troubles de la glyco-régulation. Cette hypothèse semblait étayée par le fait que les

complications vasculaires paraissaient de plus en plus fréquentes au fur et à mesure que la durée d'évolution du diabète s'allongeait et qu'elles survenaient plus volontiers chez les sujets mal équilibrés. En conséquence, on admettait que le traitement du trouble glyco-régulateur, s'il ne pouvait prévenir l'angiopathie, en retardait tout au moins l'échéance.

L'hyper-glycémie en soi ne paraît pas jouer un rôle déterminant, quoique l'on puisse invoquer son effet néfaste sur les endothéliums vasculaires par le jeu de l'hypertonie qu'elle provoque.

Par contre, les conséquences de l'hyperglycémie sont connues pour leur nocivité vasculaire : la cétose cause des altérations des vaisseaux d'abord fonctionnelles puis irréversibles ; les troubles lipidiques, de toute évidence, doivent sinon déterminer en tout cas favoriser les lésions de type athéromateux ; enfin, l'hypolgycémie thérapeutique peut être rendue responsable de réactions adrénergiques et thrombogènes.

Il apparaît cependant que *ces faits constituent des facteurs occasionnels d'angiopathie et qu'ils n'expliquent pas la totalité de la maladie vasculaire diabétique.* C'est ainsi que depuis plusieurs années, ces notions classiques sont battues en brêche et que des travaux tendent à prouver d'une part l'incapacité du traitement hypoglycémiant à prévenir la survenue des lésions vasculaires, d'autre part, l'antériorité de celles-ci, par rapport aux troubles glyco-régulateurs.

On en arrive à conclure que ce n'est pas l'équilibre du diabète qui compte, mais la présence d'insuline dans l'organisme aux moments adéquats. Dans le diabète non insulino-dépendant, il faudrait se rapprocher de ces conditions en prescrivant des sulfamides capables de restaurer une insulino-sécrétion physiologique.

2° — UN MECANISME GENETIQUE

Ce serait l'expression variée d'une tare génétique d'angiopathie diffuse transmise avec la tare métabolique glucidique.

En effet, des lésions d'angiopathie caractéristiques ont été décrites chez des sujets non diabétiques mais porteurs de la tare génétique du diabète, tels que des jumeaux de diabétiques ou des enfants nés de parents tout deux diabétiques. Mais cela ne peut expliquer la présence de lésions vasculaires identiques dans les diabètes secondaires (pancréatite chronique, hémochromatose...) ou dans le diabète expérimental à l'ALLOXANE.

On a pu alors émettre l'hypothèse de l'existence d'un facteur génétique conditionnant de façon indépendante par rapport au diabète une défectuosité de la paroi vasculaire sur laquelle se développeraient des lésions dégénératives (DITZEL).

L'angiopathie serait, en partie seulement, secondaire aux troubles de l'activité insulinique, la maladie diabétique agirait par des facteurs favorisants.

3° — UN MECANISME IMMUNOLOGIQUE

L'immuno-fluorescence permet de découvrir, au niveau des nodules glomérulaires de l'insuline, des gamma globulines, du complément sérique.

Il pourrait donc s'agir d'un mécanisme immunologique, localisé dans ce cas au niveau des reins, l'insuline endogène pourrait être de structure anormale chez le diabétique provoquant la formation d'anticorps, source d'un conflit immunologique au niveau des vaisseaux.

Cependant, les diabétiques traités ou non par l'insuline, présentent les mêmes lésions ; les faits expérimentaux ne semblent pas confirmer cette possibilité pathogénique.

4° — ROLE DU TROUBLE DE L'INSULINO-SECRETION

C'est à la production excessive de glyco-protéines que l'on accorde actuellement un rôle crucial.

A l'état normal, les cellules vasculaires participent à l'élaboration et au remaniement de la membrane basale ; il se produit une synthèse de glyco-protéines équilibrée par un processus catabolique. Chez le diabétique, avant même que n'apparaissent les anomalies de la glyco-régulation, le défaut quantitatif ou qualitatif de l'insulino-sécrétion entraînerait le glucose vers des voies métaboliques non insulino-dépendantes avec formation accrue de glyco-protéines vasculaires aboutissant à un épaississement de la membrane basale.

En effet, les membranes basales des capillaires, ainsi d'ailleurs que la capsule du cristallin, sont presque exclusivement constituées par des glyco-protéines. La nature glyco-protéique de la membrane basale a pu être affirmée sur des critères histo-chimiques par la méthode au P.A.S. qui colore en rouge.

Les études histologiques ont montré, qu'au cours de la vasculopathie diabétique, existait un épaississement de la membrane basale dû à l'accumulation d'un matériel P.A.S. positif. L'épaississement des basales paraît généralisé à l'ensemble des capillaires de l'organisme. Les manifestations les plus importantes siègent dans le rein et la rétine, et de nombreux auteurs ont trouvé la même lésion au niveau des capillaires de la peau (Aagenaes et Moe), des plexus choroïdes (Morard), des mus-

cles (Zacks, Goldengerg), de la conjonctive (Regnault), des vasa-vasorum (Goldenberg) et des vasa-nervorum (Fagerber).

Dans toutes ces localisations, la lésion anatomique initiale paraît être l'épaississement P.A.S. positif de la membrane basale ; dans certains organes tels la rétine et le rein, à cette lésion initiale succèdent des aspects plus élaborés (le micro-anévrisme rétinien, le nodule hyalin de Kimmelstiel et Wilson) dont la morphogénèse est mal ou insuffisamment comprise.

Cette atteinte des membranes basales paraît à la fois constante et précoce et, quelles que soient les discussions sur ce point, un fait demeure acquis :

A un stade plus ou moins précoce de l'évolution de certains diabètes, la membrane des capillaires de certains organes s'épaissit et cet épaississement est constitué, comme la membrane basale elle-même, de glyco-protéines.

Il serait évidemment fondamental de connaître le mécanisme par lequel se produit le dépôt de glyco-protéines.

Plusieurs hypothèses ont été énoncées parmi lesquelles celle de Siro, particulièrement séduisante, qui retrouve actuellement une certaine faveur.

Qu'en est-il ?

Cet auteur fait d'abord remarquer que l'on connaît actuellement les voies métaboliques conduisant du glucose aux mono-saccharides entrant dans la composition des glyco-protéines.

Chez des rats, rendus diabétiques par l'Alloxane, il étudie, à l'aide de glucose marqué, l'incorporation au niveau du foie et du sérum de la radioactivité dans la glucosamine, constituant hydro-carboné principal des glyco-protéines et la compare à l'incorporation de la radio-activité dans le glycogène :

La carence insulinique ne modifie pas la quantité de glucose transformé en glucosamine et entraîne, au contraire, une réduction majeure de la transformation du glucose en glycogène. Des résultats analogues ont été obtenus au niveau des reins, des poumons, des testicules et de la rate.

Ces résultats semblent indiquer que l'insuline, qui joue un rôle majeur dans la métabolisation du glucose par la voie de la glycolyse d'une part, par la transformation du glucose en glycogène d'autre part, est sans activité sur la synthèse de la glucosamine.

On peut alors imaginer que, dans le diabète humain, caractérisé par une carence insulinique absolue ou relative, se produit une déviation du métabolisme du glucose (shunt) des voies insulino-dépendantes (glycolyse, glycogéno-formation) vers celles qui ne nécessitent pas la présence d'insuline. Il en résulterait une synthèse accrue des composants hydro-carbonés entrant dans la structure des glyco-protéines.

Cette conception, si elle s'avère, pourrait expliquer une des contradictions les plus graves de la diabétologie, celle de la survenue des complications vasculaires chez certains diabétiques pourtant apparemment équilibrés.

Mais affirmer qu'un diabète est équilibré parce que la glycémie est normale et la glycosurie nulle est très certainement insuffisant. On peut concevoir que, même lorsque ces circonstances sont réalisées, un déficit insulinique puisse exister, le glucose non métabolisé par les voies insulino-dépendantes étant dévié vers la formation accrue de glyco-protéines.

POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

Le traitement est difficile en raison des inconnues sur la survenue de l'angiopathie diabétique.

1°) Il consiste tout d'abord a bien equilibrer le diabète avec un régime approprié pour chaque malade, avec une insulino-thérapie adaptée. *Mais le contrôle, aussi strict que possible des désordres métaboliques, peut-il prévenir la survenue de l'angiopathie ?*

On imagine facilement qu'une glyco-régulation la plus proche possible de la normale, l'absence d'incidents hypo-glycémiques et d'accès de cétose, le maintien d'un poids physiologique, la réduction de l'hyper-lipémie doivent sinon prévenir l'angiopathie, tout au moins en réduire l'expression clinique et en retarder l'échéance.

Parmi les 85 statistiques passées en revue en 1965 par Ricktts, il ressort que, pour 51 d'entre elles, il existe une influence bénéfique d'une correcte équilibration du diabète. Cependant, l'enquête menée par l'U.G.D.P. semble prouver que le traitement insulinique ou oral, loin de prévenir les manifestations de l'angiopathie, n'exerce aucune influence par rapport au régime seul sur la survenue des complications dégénératives ; on observe même une surmortalité cardio-vasculaire chez les diabétiques traités par le Tolbutamide. Rappelons que l'enquête a débuté en 1961 et a porté sur 1027 malades dont seuls 823 sont concernés par le rapport

publié ; les malades sont choisis au hasard parmi les consultants de 12 centres :

Il s'agit de diabétiques non insulino-dépendants, de gravité moyenne et de découverte récente. L'espérance de vie de ces malades est jugée de 5 ans au minimum ; les malades sont répartis en 4 groupes par tirage au sort ; ils sont tous soumis à un régime permettant d'obtenir une réduction pondérale. Le premier groupe reçoit un placébo, le second du TOLBUTAMIDE (dose fixe de 1,5 g par jour en deux prises), le troisième groupe de l'insuline-retard (10 à 16 unités matin et soir, à doses fixes), le quatrième de l'insuline à doses variables adaptées pour maintenir la glycémie dans des limites précises.

L'étude des résultats porte sur 5 à 8 ans 1/2 d'observations. Il s'avère que :

- le contrôle du diabète est décevant ; seul le groupe recevant des doses variables d'insuline conserve un abaissement significatif de la glycémie à jeûn. Ni le régime seul, ni le TOLBUTAMIDE, ni l'insuline à doses fixes ne donnent ce résultat.

- la mortalité globale est répartie de façon homogène dans les quatre groupes ;

- la mortalité cardio-vasculaire est considérablement élevée dans le groupe TOLBUTAMINE.

Les conclusions de l'U.G.D.P. sont les suivantes :

— le TOLBUTAMIDE associé au régime n'est pas plus efficace que le régime seul en ce qui concerne la prolongation de la survie ;

— les résultats suggèrent que l'association du TOLBUTAMIDE au régime est moins efficace que le régime seul ou associé à l'insuline en ce qui concerne le risque cardio-vasculaire.

Malgré la prudence de ces conclusions, l'A.D.A., l'A.M.A. et la F.D.A. formulent des restrictions en préconisant :

◆ l'abstention de tout hypo-glycémiant oral dans le traitement du diabète latent et du pré-diabète ;

◆ le recours aux hypo-glycémiants oraux au cours du diabète patent, uniquement dans le cas d'échec du régime seul avec impossibilité de pratiquer une insulinothérapie modérée (il s'agit bien de diabète non insulino-dépendant).

L'A.M.A., la F.D.A. extrapolent donc à tous les sulfamides hypo-glycémiants ainsi qu'aux biguanides, les résultats constatés avec le TOLBUTAMIDE.

On doit, en outre, remarquer que cette étude ne porte que sur le diabète non insulino-dépendant, que l'évolution pondérale n'est pas précisée, que les malades ne sont pas équilibrés sauf ceux qui reçoivent des doses variables d'insuline.

Ainsi que le souligne LUBETZKI, le rapport de l'U.G.D.P. semble prouver une notion fondamentale : la mortalité par lésions cardio-vasculaires est supérieure chez les sujets traités par le TOLBUTAMIDE, alors que le déséquilibre du diabète est comparable dans les différents groupes (à l'exception du groupe traité par l'insuline adaptée).

Donc, il est prouvé qu'il est dangereux de laisser un malade aux hypo-glycémiants oraux lorsque ceux-ci ne sont pas suffisamment actifs ; on risque alors davantage que chez les malades insulinés d'assister à une rapide détérioration vaculaire.

Cette étude n'élimine donc pas le rôle favorable de l'équilibre du diabète obtenu par le traitement oral dans la prévention des complications vasculaires.

Lubtzki, d'après les statistiques personnelles, constate que l'obtention d'un équilibre parfait est impossible, mais que cependant l'angiopathie paraît moins fréquente chez les sujets qui suivent régulièrement leur traitement.

2°) Quant au traitement de la retinopathie diabétique, les résultats sont dans l'ensemble pessismistes.

A la suite de l'observation princeps de Poulsen, qui constata chez une de ses malades la guérison des lésions rétiniennes à partir du moment où elle fut atteinte d'un syndrome de Sheehan, l'hypophysectomie a été envisagée comme traitement des formes graves de la rétinopathie diabétique.

Canivet l'a pratiquée sur 13 malades : 4 cas ont montré une stabilisation rétinienne mais il note un effet nocif de l'hypophysectomie sur la fonction rénale.

D'autres auteurs préconisent des thérapeutiques physio-thérapiques : photo-coagulation, cryothérapie par voie transclèrale et photo-coagulation par impulsion Laser. Les indications actuelles de la photo-coagulation sont surtout la destruction des néo-vaisseaux.

3°) La corticothérapie est formellement contre-indiquée devant un syndrome nephrotique. Le traitement symptomatique de l'insuffisance renale devient difficile car les problèmes diététiques deviennent complexes lorsque l'insuffisance rénale évolue. Il ne faut pas oublier la diminution des besoins en insuline.

4°) Le traitement de la neuropathie fera appel aux vitamines B 1, B 6, B 12.

5°) Le traitement de la coronarite repose sur les dérivés nitrés mais, actuellement, après coronarographie,

des indications de pontage peuvent se trouver posées. Le traitement de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires et de l'hypertension artérielle sera symptomatique.

6°) Le traitement medical de l'arterite fera appel aux vaso-dilatateurs classiques et peut-être aux réducteurs de la consommation d'oxygène. En ce qui concerne la chirurgie : l'artérite diabétique a des caractéristiques particulières avec, anatomiquement, sa localisation préférentielle sur les axes de la jambe, l'axe fémoro-poplité, la fémorale profonde et l'intégrité relative de l'axe aorto-illiaque. Ceci entraîne des conséquences chirurgicales pratiques :

— la chirurgie restauratrice y aura peu de place
— la sympathectomie, par contre est l'intervention habituelle.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PERSONNELLE

Depuis le mois d'octobre 1971, nous avons exploré, dans le service de diabétologie de Monsieur le Professeur DENARD (Hôpital HOTEL-DIEU, à TOULOUSE) 34 malades diabétiques atteints d'artériopathie des membres inférieurs, sur le plan para-clinique tout au moins, c'est-à-dire présentant un allongement significatif du T.A.V.

Dans un deuxième temps, nous avons repris ces malades après les avoir soumis au traitement parentéral de GLYO 6 en notant alors l'effet produit par ce médicament. Le but est d'apprécier son efficacité vis-à-vis de la microangiopathie diabétique, connaissant son efficacité dans d'autres domaines de la pathologie vasculaire.

Des critères de choix de malades, stricts, expliquent la difficulté de recrutement et la lenteur mise à la réalisation de ce travail dont le début (8 observations) a été mentionné dans la thèse pour le doctorat en Médecine de Henri COSTE, en octobre 1972.

Nous avons poursuivi et mené à terme ce travail dont nous présentons les résultats.

Nous diviserons ce chapitre en quatre paragraphes :

1°) *Présentation du médicament à tester ;*

2°) *Protocole d'expérimentation et critères de choix des malades ;*

3°) *Présentation des malades ;*

4°) *Tableau récapitulatif et commentaire des résultats.*

PRESENTATION DU MEDICAMENT A TESTER : LE PIRIDOXILATE

1° — GENESE D'UN MEDICAMENT

L'origine du Piridoxilate remonte à la découverte, en 1951, dans les noyaux d'abricots, de l'acide panganique, appelé aussi Vitamine B 15, par Ernst T. Krebs et ses collaborateurs, de la John Beard Memorial Foundation de San Francisco.

L'analyse de cet acide panganique, commercialisé dès 1957, par les chimistes de l'institut « G. Ronzoni », à Milan (Casu, Dansi, Reggiani et Zanini), met en évidence du gluconate de sodium, de la glycine et du dichloro-acétate de diisopropylamine.

Les auteurs italiens, avec entre autres Santaroto et Santi, montrèrent que le dichloro-acétate de diisopropylamine, outre des effets vasculaires qui furent attribués à la fraction diisopropylamine, exerçait aussi une action sur la respiration cellulaire, notamment un antagonisme vis-à-vis des effets histo-toxiques du cyanure et un ralentissement de la consommation d'oxygène d'homogénats de tissus. Il était logique d'attribuer ces effets métaboliques à la fraction dichloro-acétate.

Or, l'acide dichloro-acétique, par simple hydrolyse, fournit l'acide glyoxylique.

De là à utiliser l'acide glyoxylique comme médicament, il n'y avait qu'un pas qui fut franchi rapidement.

Il fut préparé du glyoxylate de diisopropylamine, du glyoxylate de potassium, et l'on étudia les effets de ces deux sels sur la consommation d'oxygène d'homogénats de foie de rat comparativement au dichloro-acétate de diisopropylamine. Les courbes obtenues furent spectaculaires et à l'avantage des deux glyoxylates.

Précédés par une étude toxicologique, il fut procédé à des essais cliniques avec des comprimés de glyoxylate de potassium à 50 mg, pensant que ses effets sur la repiration cellulaire étant considérablement renforcés par rapport à ceux de l'acide dichloro-acétique, il suffirait, pour obtenir des résultats thérapeutiques favorables, sans avoir besoin de lui adjoindre un vaso-dilatateur tel le diisopropylamine.

Enthousiasme : *les 12 malades traités étaient tous améliorés.*

L'acide glyoxylique employé seul était donc un médicament efficace.

Mais, la transformation possible dans l'organisme de l'acide glyoxylique en acide oxalique, dont on connaît la toxicité, souleva des objections. En fait, cette transformation n'a lieu que si la concentration de l'acide glyoxylique dans l'organisme dépasse un certain seuil à partir duquel les mécanismes normaux de conversion se trouvent saturés ou inhibés. Cependant, il existe chez l'homme une maladie héréditaire assez rare, l'hyper-oxalurie primaire où manquent certains enzymes nécessaires à ces transformations avec pour conséquences une accumulation d'acide glyoxylique et la formation d'acide oxalique. De plus, la carence en vitamine B 6 produit les mêmes phénomènes, une hyper-oxalurie secondaire, et, dans tous les cas, l'oxalose est combattue efficacement par l'administration de Pyridoxine.

Chlorydrate de Pyridoxine et glyoxylate de potassium furent associés ; ainsi naquit le « *glyoxylate de Pyridoxine* », qui reçut, plus tard, la dénomination commune internationale de *Piridoxilate.*

2° — MODE D'ACTION DU GLYOXYLATE

Les insuffisances vasculaires, quelles que soient leurs origines, provoquent, au niveau des tissus, une souffrance cellulaire dont la privation d'oxygène représente un élément des plus importants.

Pour palier cette hypoxie, on peut agir à trois niveaux :

◆ *Au niveau des vaisseaux* eux-mêmes, et c'est le but des substances vaso-dilatatrices qui, en élargissant le lit vasculaire, augmentent la quantité de sang apporté par les vaisseaux à la cellule et améliorent ainsi l'oxygène tissulaire ;

◆ *Au niveau du contenu des vaisseaux,* et c'est le but des anticoagulants essentiellement ;

◆ *Au niveau de la cellule* elle-même, et c'est le seul niveau où se situe l'action du piridoxilate, lequel ne possède aucune action sur la crase sanguine et aucun effet sur la vaso-motricité.

Le Piridoxilate possède donc un mode d'action tout à fait original, dont le point d'impact se situe dans la cellule elle-même, et qui s'exerce par des voies strictement métaboliques. Sous l'action du Piridoxilate, les cellules peuvent conserver un fonctionnement normal, alors même qu'elles ne reçoivent que des quantités insuffisantes d'oxygène.

Le mécanisme de cette action métabolique, que nous allons décrire, se traduit, en fait, par une réduction des besoins tissulaires en oxygène sans diminution des phosphorylations, c'est-à-dire de ressources énergétiques.

Les vaso-dilatateurs agissent sur l'apport, le piridoxilate sur l'utilisation.

Son action est complexe mais son expression précise ; il combat les différentes composantes de l'hypoxie (déficit énergétique, diminution du Ph par augmentation des lactates, inhibition des échanges membranaires, saturation en électrons) par une parfaite coordination des diverses possibilités métaboliques.

Pour essayer de comprendre l'impact du glyoxylate, nous allons rappeler son terrain d'action : la respiration cellulaire.

— Tout d'abord, d'un point de vue fonctionnel :

Les cellules ont besoin d'énergie pour vivre. Celle-ci leur est fournie par l'oxydation de molécules organiques complexes sous forme d'une molécule riche en énergie, l'adénosine tri-phosphate ou A.T.P. L'énergie est libérée tout au long d'une chaîne de transformations complexes qui peut être schématiquement scindée en trois phases :

◆ dans une première phase, les polysaccharides sont convertis en glucose 6 phosphate, les lipides scindés en glycérol et acides gras, les protéines en acides aminés.

◆ dans une deuxième phase, le glucose 6 phosphate par la voie d'Embden Meyerhof ou glycolyse, les acides gras par l'hélice de Lynen sont transformés en acétyl CoA. Les acides aminés par transamination sont convertis en acétyl CoA, oxalo-acétate, alpha-céto-glutarate.

◆ la troisième phase, enfin, est représentée par le cycle de Krebs, le cycle du glyoxylate et la chaîne de transfert d'électrons. Là, acétyl CoA, oxalo-acétate et alpha-céto-glutarate sont entraînés dans un vaste processus d'oxydo-réduction, nécessitant l'intervention de l'oxygène, et tronçonnés en gaz carbonique et en eau.

Seules, les deux dernières phases ont un rendement énergétique significatif.

— D'UN POINT DE VUE STRUCTURAL, IMPACT DU GLYOXYLATE :

◆ *le cytoplasme :*

A ce niveau, s'effectue la dégradation anaérobie du glucose ou voie d'EMBDEN MEYERHOF. La molécule est rompue en deux molécules de pyruvate qui, en l'absence d'oxygène, se transforme en lactates. Cette source très ancienne d'énergie libre est de très faible rendement énergétique.

Le glyoxylate réalise à ce niveau une inhibition réversible d'un enzyme de la glycolyse, la 6 phospho-fruto-kinase et l'utilisation préférentielle de la voie des pentoses phosphates dont on connaît toute l'importance quant à la synthèse des acides nucléiques.

◆ *les mitochondries :*

Leur importance métabolique est considérable. Ces centrales énergétiques possèdent, en effet, les structures enzymatiques du cycle de KREBS, du cycle de glyoxylate, des chaînes de transfert d'électrons, des hélices de LYNEN et WAKIL, nécessitant en bout de chaîne l'intervention de l'oxygène.

A leur niveau, le piridoxilate réalise :

▲ l'établissement d'un by-pass métabolique shuntant la partie lente du cycle de KREBS, constituant un véritable cycle de glyoxylate ;

▲ la préservation de la valeur optimum du rapport P/O, c'est-à-dire du nombre de molécules d'A.T.P. formées par atome d'oxygène consommé au niveau des chaînes de transfert d'électrons ;

▲ l'inhibition reversible des enzymes de la partie lente du cycle de KREBS, soit directement (alpha-céto-glutarate déshydrogénase, succino-déshydrogénase), soit

indirectement par formation d'oxalomalate après combinaison avec l'oxalo-acétate ;

▲ la stimulation des voies métaboliques des acides gras (hélice de LYNEN et WAKIL) permettant une alimentation substancielle de la partie rapide du cycle de KREBS.

◆ *Les péroxysomes :*

Décrits pour la première fois par DUVE et BARDOIN, en 1960, ces vésicules d'un demi-micron de diamètre consomment de l'oxygène en intervenant dans la régulation du taux de lactate.

Ici, le glyoxylate remplace l'oxygène (ces deux molécules étant des accepteurs d'électrons) et permet l'oxydation du Na DH 2.

Ceci permet :

▲ de réoxyder le lactate en pyruvate, donc d'éviter un blocage définitif de la glycolyse et l'acidose ;

▲ une économie d'oxygène.

— BILAN DES DIFFERENTS IMPACTS D'ACTION :

◆ l'inhibition par le glyoxylate de la partie hexacarboxylique de la glycolyse,

◆ l'oxydation continue du lactate en pyruvate ;

◆ l'action sur le potentiel trans-membranaire ;

permettent de combattre efficacement tous risques d'acidose.

◆ l'inhibition de la partie lente du cycle de KREBS ;

◆ le remplacement de l'oxygène par le glyoxylate ;

◆ le maintien d'une valeur optimum P/O au niveau des chaînes de transfert d'électrons

permettent une diminution des besoins cellulaires en oxygène.

- le blocage de la partie hexa-carboxylique de la glycolyse économisant de l'A.T.P. ;
- l'oxydation continue du lactate par les péroxysomes permettant à la glycolyse productrice d'A.T.P. de ne jamais être bloquée ;
- l'emploi du by-pass rapide aux dépens de la partie lente du cycle de KREBS ;
- le maintien d'un rapport P/O optimum évitant tout gaspillage ;
- l'activation du métabolisme des acides gras

permettent le maintien d'un rendement énergétique physiologique.

- l'inhibition de la partie hexa-carboxylique de la glycolyse induisant une utilisation préférentielle de la voie des pentoses phosphates, particulièrement importante au niveau cérébral

permet une augmentation de la synthèse d'A.R.N. dont on connaît tout l'intérêt quant au fonctionnement de la cellule cérébrale.

- enfin, la diminution des besoins en oxygène de chaque cellule du corps humain entraîne une augmentation de la PO 2 artérielle et veineuse, donc

permet une augmentation de l'offre en oxygène aux cellules hypoxiques.

PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION ET CRITERES DE CHOIX DES MALADES

1° — POSITION DU PROBLEME

La thèse « Effet du PIRIDOXILATE sur la micro-circulation des diabétiques » (Yves LE GOFF, le 30-6-70) a montré que le GLYO 6 injectable réduisait le temps artério-veineux de circulation sanguine chez des sujets diabétiques artéritiques atteints de micro-angiopathie : la moyenne des réductions obtenues est de 16,4 secondes sur 17 sujets testés avant et après un traitement de 6 jours à 400 mg par jour de produit.

Le but de cette seconde étude, de type statistique, est d'infirmer ou de confirmer cette information : la mise au point d'une thérapeutique efficace de la micro-angiopathie diabétique est, en effet, d'une grande importance et, par ailleurs, l'intérêt de cet essai est agrandi par le fait que le PIRIDOXILATE, aux tests pharmacologiques, n'est pas vaso-dilatateur, ce qui posera, en cas de succès, le problème de son mode d'action.

L'expérimentation ci-dessous décrite consistera donc à déterminer si le GLYO 6 injectable réduit le temps artério-veineux de façon significative par rapport à un placébo.

2° — CHRONOLOGIE DE L'ESSAI

— Criteres de choix des malades :

a) Admission du malade : examens cliniques et paracliniques divers nécessités par son état ;

Réalisation de son équilibration diabétique ;

Détermination de son classement en stade artéritique et exclusion de l'essai des artéritiques stade III et IV et ceux recevant des vaso-dilatateurs, des anti-lipémiques, des médications anti-sludge, des anti-coagulants, des facteurs vitaminiques P.

b) Temps de latence de 8 jours après équilibration du diabète.

c) C'est à ce moment seulement que le malade subira une première mesure du T.A.V. par fluoroscopie : on pourrait en effet craindre que la simple équilibration diabétique raccourcisse le T.A.V.

Si le T.A.V. dépasse 50 secondes, et si le malade répond aux critères d'inclusion précités, il sera retenu « bon pour l'essai » et il lui sera attribué un lot soit de produit actif, soit de placébo, le malade numéro N... recevant le paquet numéro N... (N... correspondant au nième malade chronologiquement inclus dans l'expérience).

d) Le traitement durera 10 jours, le malade recevant par voie intra-musculaire :

— soit du produit actif : Piridoxilate lyophilise
200 mg x 2, 2 fois par jour, soit
800 mg par jour ;

— soit du placébo : Lactose à 10 %

Na Cl à 18 mg selon le même procédé et le même volume que le produit actif.

e) Puis, seconde mesure du T.A.V. par fluoroscopie.

Par ailleurs, on appréciera, à ce moment, si l'équilibration diabétique a été modifiée par le traitement.

3° — CRITERES DE JUGEMENT

Glyo 6 raccourcit-il plus qu'un placébo, de façon significative, le T.A.V. augmenté à plus de 50 secondes chez le sujet diabétique ?

Le critère principal sera donc le raccourcissement du T.A.V. dont le mode de mesure a été exposé.

Mais on profitera de l'étude pour effectuer 2 autres appréciations :

— Glyo 6 améliore-t-il cliniquement les sujets artéritiques de l'expérience ?

- sur le plan fonctionnel : le périmètre de marche ;
- sur le plan de la trophicité.

— Glyo 6 modifie-t-il l'équilibration des diabétiques ?

PRESENTATION DES MALADES

Observation N° 1

M. A... Michel, 22 ans, 1,75 m, 58 kg.

Diabète connu depuis 5 ans.

Ce jeune malade présente une diarrhée très importante qui a entraîné maintes investigations, mais qui semble finalement entrer dans le cadre de la maladie diabétique.

On note, d'autre part, une tachycardie sinusale à 100-110 retrouvée à tous les examens.

Ce malade a pour traitement : Insuline NM 42 u, équilibration hydroélectrolytique en raison de la déperdition potassique (Kaliémie à 3 mEq/l), Propranolol : 1 comprimé par jour en quatre prises.

L'examen cardiovasculaire note une tachycardie sinusale isolée.

Les pouls sont perçus à tous les niveaux.

TA : 14/8.

Le F.O. ne montre pas de rétinopathie diabétique.

L'oscillométrie est la suivante : Jambe D : 3,5 - Jambe G : 3.

Fluoroscopie et T.A.V. au niveau de la jambe G nous donnent :

◆ Première mesure : 25 - 33 - 39 - 49 - 58
toute la jambe : 64
T.A.V. : 71.

Le malade a reçu le conditionnement n° 1 pendant dix jours.

◆ Deuxième mesure : 20 - 24 - 30 - 33 - 36
toute la jambe : 40
T.A.V. : 73.

OBSERVATION N° 2

M. B... Joachim, 56 ans, 1,65 m, 64 kg.

Diabète connu depuis 15 ans.

Traitement : Insuline NM 38 u.

Ce malade se plaint de fourmillements douloureux au niveau des membres inférieurs ; ces douleurs entrent vraisemblablement dans le cadre d'une neuropathie diabétique ; en effet, on note des réflexes ortéo-tendineux très diminués, une sensibilité au diapason très altérée.

L'auscultation décèle une tachyarythmie.

L'E.C.G. une fibrillation auriculaire.

Les pouls sont présents à tous les niveaux.

Il n'y a pas de claudication intermittente.

T.A. : 16/9.

Oscillométrie : Jambe G., 3 - Jambe D., 4.

F.O. : Artériosclérose rétinienne de stade I.

O.D. : rétinopathie diabétique de stade III
exsudat interpapillomaculaire

O.G. : quelques micro-anévrismes.

Fluoroscopie — T.A.V. : Jambe G.

◆ Première mesure : 4 - 6 - 13 - 17 - 20
toute la jambe : 38
T.A.V. : 61.

Administration du conditionnement Houdé n° 2 pendant dix jours.

◆ Deuxième mesure : 9 - 10 - 12 - 14 - 16
toute la jambe : 20
T.A.V. : 27.

OBSERVATION N° 3

M. S... Pierre, 60 ans, 1,71 m, 85 kg.

Diabète connu depuis 7 ans.

Traitement : sulfamides hypoglycémiants
régime hypocalorique.

Ce malade présente également des signes de neuropathie diabétique.

L'examen cardiovasculaire ne note pas d'anomalie à l'étage cardiaque.

Par contre, les pouls périphériques ne sont pas perçus ; il existe une claudication intermittente avec un périmètre de marche évalué à 400 mètres.

T.A. : 17/8½.

L'oscillométrie est la suivante : Jambe D., 6 - Jambe G., 4.

F.O. : rétinopathie diabétique stade I
Distensions veineuses périmaculaires.

Fluoroscopie — T.A.V. : jambe G.

◆ Première mesure : 20 - 35 - 50 - 67 - 75
toute la jambe : 95
T.A.V. : 88.

Administration du conditionnement Houdé n° 3 pendant dix jours.

◆ Deuxième mesure : 6 - 10 - 13 - 17 - 18
toute la jambe : 36
T.A.V. : 28.

OBSERVATION N° 4

M. M... Léonce, 47 ans, 1,60 m, 71 kg.

Diabète connu depuis un an.

Traitement : Insuline NM 18 u
Lyophilisat de pancréas.

Ce malade est porteur d'une pancréatite chronique.

L'examen cardiaque est normal sur le plan clinique et électrocardiographique.

Les pouls pédieux sont faiblement perçus.

Les pouls tibiaux postérieurs ne sont pas perçus.

T.A. : 12/8.

F.O. : Normal.

Oscillométrie : Jambe D., 3,5 - Jambe G., 3,5.

Fluoroscopie — T.A.V. : Jambe G.

◆ Première mesure : 11 - 15 - 20 - 21 - 24
toute la jambe : 30
T.A.V. : 63.

Administration du conditionnement Houdé n° 4 pendant dix jours.

◆ Deuxième mesure : 10 - 16 - 21 - 23 - 25
toute la jambe : 31
T.A.V. : 65.

Observation N° 5

M. P... Odil, 58 ans, 1,66 m, 67 kg.

Diabète connu depuis une quinzaine d'années.

Traité par biguanides et sulfamides associés.

Ce malade ne présente pas d'anomalies sur le plan cardiaque comme en témoigne l'examen clinique et électrocardiographique.

T.A. : 14/8 ½.

F.O. : normal.

Cependant, on note une abolition des pouls périphériques.

Oscillométrie : Jambe D., 4,5 - Jambe G., 2,5.

Fluoroscopie — T.A.V. :

◆ Première mesure : 18 - 26 - 30 - 36 - 40
toute la jambe : 44
T.A.V. 52.

Administration du conditionnement Houdé n° 5 pendant dix jours.

◆ Deuxième mesure : 15 - 21 - 23 - 32 - 40
toute la jambe : 45
T.A.V. : 56.

Observation N° 6

M. M... Henri, 42 ans, 1,68 m, 62 kg.

Diabète connu depuis un an.

Traitement : biguanides et sulfamides qui viennent d'être remplacées par insulne NM 20 u, régime à 2 800 calories.

M. M.. ne présente rien de pathologique à l'examen clinique et électrocardiographique. Pas de signes fonctionnels.

T.A. : 12/8.

Pas d'anomalie au F.O.

Oscillométrie : Jambe D., 3,5 - Jambe G., 5.

Fluoroscopie — T.A.V. : Jambe D.

◆ Première mesure : 15 - 21 - 24 - 30 - 38
toute la jambe : 45
T.A.V. : 98.

Administration du conditionnement Houdé n° 6 pendant dix jours.

◆ Deuxième mesure : 7 - 8 - 11 - 12 - 14
toute la jambe : 33
T.A.V. : 27.

OBSERVATION N° 7

M. L... Pierre, 54 ans, 1,70 m, 65 kg.

Diabète connu depuis 16 ans.

Traitement : régime à 2 000 calories.

A l'étage cardiaque, aucune anomalie n'est décelée.

Pas de signes fonctionnels — Pas de dyspnée.

T.A. : 13/9.

F.O. : normal.

Les pouls sont perçus à tous les niveaux.

Mais à l'oscillométrie : Jambe D., 1,5 - Jambe G., 2.

Fluoroscopie — T.A.V. : Jambe D.

◆ Première mesure : 12 - 14 - 26 - 40 - 46
toute la jambe : 70
T.A.V. : 60.

Administration du conditionnement Houdé n° 7 pendant dix jours.

◆ Deuxième mesure : 17 - 18 - 26 - 28 - 32
toute la jambe : 44
T.A.V. : 36.

Observation N° 8

M. B... Jean, 42 ans, 1,71 m, 68 kg.

Diabète connu depuis 3 ans.

Traitement : Insuline NM 28 u.

M. B... se plaint de crampes au niveau des mollets, mais les caractères de ces crampes sont ceux d'une neuropathie.

Il n'y a pas de claudication.

L'examen cardiovasculaire est normal.

T.A. : 13/8.

F.O. : normal.

Les pouls sont perçus à tous les niveaux.

Oscillométrie : Jambe D., 2 - Jambe G., 2,5.

Fluoroscopie — T.A.V. : Jambe D.

◆ Première mesure : 16 - 18 - 34 - 35 - 36
toute la jambe : 47
T.A.V. : 44.

Administration du conditionnement Houdé n° 8 pendant dix jours.

◆ Deuxième mesure : 10 - 12 - 16 - 20 - 24
toute la jambe : 30
T.A.V. : 26.

Observation N° 9

Madame F..., âgée de 52 ans ;

pesant 52 kg pour 1,63 m

présente un diabète gras ancien de 13 ans ;

traitée par médications orales : 2 comprimés de Diabiphage et un régime alimentaire de type diabétique ;

L'examen clinique retrouve des précordialgies et une claudication intermittente pour un périmètre de marche d'environ 100 m sans douleur des membres inférieurs, sans essoufflement.

L'auscultation cardiaque est normale ;

la T.A. à 18/11 ;

l'E.C.G. objective des signes de coronarite ;

les pouls fémoraux et poplités sont bien perçus ;

tibiaux postérieurs faiblement perçus, les pédieux sont abolis des deux côtés ;

l'I.O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	6	5	2
g.	4,5	4,5	1,5

Le F.O. révèle une rétinopathie diabétique stade III.

La première fluoroscopie, pratiquée le 22 février 1973, donne, pour le membre inférieur gauche :

8 - 13 - 21 - 43 - 50

T.A.V. : 52

Toute la jambe : 76.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 9.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 4 mars 1973, nous donne :

7 - 15 - 18 - 33 - 38

T.A.V. : 40

Tout le membre : 66.

Donc, amélioration du T.A.V. de 12 secondes et raccourcissement du temps d'éclairement des quatrième et cinquième points histaminiques.

Observation N° 10

M. B..., âgé de 61 ans

pesant 66 kg pour 1,65 m

présente un diabète maigre ancien de 15 ans,

traité par 20 unités d'insuline M.N. et un régime alimentaire.

L'examen clinique ne retrouve pas de claudication intermittente ni de crampes au niveau des membres inférieurs, mais seulement une diminution des pouls pédieux des deux côtés.

La T.A. est à 13/7,5

L'E.C.G. ne montre pas d'altérations.

L'I.O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	3	2	1
g.	3	2	1

Le F.O. montre des hémorragies punctiformes avec micro-anévrysmes et des lésions de types athéro-scléreuses.

La première fluoroscopi,e pratiquée le 19 mars 1973, donne pour le membre inférieur droit :

8 - 12 - 21 - 31 - 63

T.A.V. : 75

Tout le membre : 88.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 10.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 1er avril 1973, nous donne :

10 - 11 - 16 - 19 - 35

T.A.V. : 49

Tout le membre : 54.

Donc, amélioration du T.A.V. de 26 secondes et raccourcissement du temps d'éclairement du quatrième et cinquième point histaminiques.

Observation N° 11

Madame E..., âgée de 71 ans

pesant 48 kg pour 1,52 m

présente un diabète gras ancien de 20 ans traité par médications orales (Sulfamides).

L'examen clinique ne retrouve pas de crampes au niveau des membres inférieurs, mais une claudication intermittente survenant pour un périmètre de marche de 200 m.

Le reste de l'examen clinique est normal, à l'exception des pouls tibiaux postérieurs et pédieux difficilement perçus.

T.A. : 15/8.

L'E.C.G. ne montre pas d'altération.

L'I.O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	2	1	1
g.	1	1	0

Le F.O. montre une rétinopathie diabétique stade III avec diminution importante de l'acuité visuelle.

La première fluoroscopie, pratiquée le 5 avril 1973, au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

7 - 9 - 10 - 13 - 28

T.A.V. : 55

Tout le membre : 78.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 11.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 17 avril 1973, nous donne :

7 - 8 - 20 - 32 - 35

T.A.V. : 50

Tout le membre : 72.

Donc, pas de raccourcissement du T.A.V., pas d'amélioration du temps d'éclairement des points histaminiques.

Observation N° 12

M. R..., âgé de 21 ans

pesant 66 kg pour 1,61 m, présente un diabète maigre ancien de 16 ans, traité par un régime alimentaire à 2 000 calories et 50 unités d'insuline M.N.

Ne présente pas d'altérations cliniques au niveau des membres inférieurs, mais l'auscultation trouve un souffle systolique endapexien irradiant vers les vaisseaux du cou.

La T.A. est à 16/8.

L'E.C.G. ne montre pas d'altération.

Tous les pouls sont perçus.

I.0. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	5	7	3,5
g.	6	6,5	3

Le F.O. montre une rétinopathie diabétique au stade terminal ; de plus, ce malade présente une atteinte rénale entrant dans le cadre du syndrome de Kimmestiel-Wilson.

La première fluoroscopie, pratiquée le 18 mai 1973, nous donne :

4 - 8 - 14 - 44 - 58

T.A.V. : 127.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 12.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 30 mai 1973, nous donne :

4 - 7 - 13 - 93 - 188

T.A.V. : 400.

Donc, loin d'obtenir une amélioration, nous avons retrouvé une aggravation des différents temps d'éclairement.

Observation N° 13

Madame P..., âgée de 60 ans

pesant 58 kg pour 1,60 m

présente un diabète gras ancien de 7 ans

traité par médication orale (Sulfamides).

L'examen clinique ne retrouve pas d'altération au niveau des membres inférieurs.

L'auscultation est normale.

La T.A. est de 16/8.

L'E.C.G. sans anomalie.

Seul, le pouls tibial postérieur droit et les deux pouls pédieux sont abolis.

I.O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	5	3	1
g.	4	4	2

Le F.O. montre quelques exsudats, l'acuité visuelle est très diminuée.

La première fluoroscopie, pratiquée le 16 avril 1974, nous donne, pour le membre inférieur droit :

17 - 18 - 20 - 23 - 39

T.A.V. : 59

Tout le membre : 65.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 13.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 27 avril 74, nous donne :

19 - 20 - 33 - 44 - 56

T.A.V. : 87

Toute la jambe : 95.

Donc, loin d'obtenir une amélioration, nous avons retrouvé un retard d'éclairement des différents points.

Observation N° 14

M. D..., âgé de 49 ans
pesant 59 kg pour 1,63 m
présente un diabète maigre ancien de 8 ans
traité par 30 unités d'insuline M.N. et un régime alimentaire de 2 200 calories.

L'examen clinique ne retrouve pas d'altération au niveau des deux membres inférieurs, tous les pouls sont perçus.

L'auscultation retrouve un souffle systolique de pointe.

La T.A. est de 12/8.

L'E.C.G. sans anomalie.

I.O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	8	8	8
g.	9	6	2

Le F.O. est normal.

La première fluoroscopie, pratiquée le 19 juin 1973, nous donne, pour le membre inférieur gauche :

6 - 15 - 23 - 26 - 44
T.A.V. : 77
Tout le membre : 89.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 14.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 29 juin 1973, nous donne :

11 - 14 - 22 - 27 - 37
T.A.V. : 48
Tout le membre : 52.

Donc, amélioration de 29 secondes du temps de T.A.V., mais sans modification du temps d'éclairement des différents points.

Observation N° 15

M. M..., âgé de 35 ans
pesant 56 kg, pour 1,67 m
présentant un diabète ancien de 4 ans
traité par 32 u. d'insuline M.N. et un régime alimentaire à 2 200 cal.

L'examen clinique ne retrouve pas d'altérations au niveau des membres inférieurs, tous les pouls périphériques sont perçus.

L'auscultation et l'E.C.G. ne montrent pas d'anomalie.

T.A. : 11/9.

I.O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	2	1	1
g.	1	1	1

Le F.O. ne montre pas de rétinopathie diabétique mais seulement une sclérose artériolaire.

La première fluoroscopie, pratiquée le 3 juillet 1973 au membre inférieur gauche, nous donne :

5 - 7 - 10 - 33 - 40

T.A.V. : 52

Tout le membre : 55.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 15.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 13 juillet 1973, nous donne :

2 - 5 - 11 - 14 - 17

T.A.V. : 27

Tout le membre : 47.

Donc, nous avons obtenu un raccourcissement de 25 secondes du temps A.V. et une amélioration significative des 4e et 5e points.

Observation N° 16

M. M..., âgé de 20 ans

pesant 52 kg pour 1,50 m

présente une diabète maigre ancien de 15 ans

traité par 77 u. d'insuline M.N. et un régime alimentaire à 2 000 cal.

L'examen clinique ne retrouve pas d'anomalie au niveau des membres inférieurs où tous les pouls périphériques sont perçus.

L'auscultation décèle une tachycardie avec dédoublement de B 1.

L'E.C.G. ne montre pas d'altération.

La T.A. est à 13/8.

I.O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	6	5	2
g.	6	5	2

Le F.O. est normal.

La première fluoroscopie, pratiquée le 6 juillet 1973 au membre inférieur droit, nous donne :

8 - 11 - 24 - 80 - 92

T.A.V. : 145

Tout le membre : 270.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 16.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 17 juillet 1973, nous donne :

4 - 6 - 28 - 41 - 43

T.A.V. : 52

Tout le membre : 67.

Donc, nous avons obtenu un raccourcissement de 93 secondes du T.A.V. et une amélioration significative des 4e et 5e points.

Observation N° 17

Madame E..., âgée de 54 ans

pesant 54 kg pour 1,60 m

présente un diabète maigre ancien de 6 ans

traité par 2 injections d'insuline amorphe par jour et un régime alimentaire à 1 800 calories.

L'examen clinique retrouve des paresthésies au niveau des membres inférieurs sans claudication intermittente ; les pouls tibial postérieur gauche et pédieux ne sont pas perçus.

L'E.C.G. ne montre pas d'altération.

La T.A. est à 15/8

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	6	6	2
g.	5	4	2

Le F.O. montre une rétinopathie à forme hémorragique pure avec des micro-anévrismes, des hémorragies granulaires intra-rétiniennes, un début de rétinite proliférante juxta-maculaire.

Il s'agit d'une rétinopathie stade IV.

La première fluoroscopie, pratiquée le 16 avril 1974 au membre inférieur gauche, nous donne :

11 - 17 - 23 - 35 - 48

T.A.V. : 58

Tout le membre : 65.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 17.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 27 avril 1974, nous donne :

12 - 16 - 25 - 32 - 51
T.A.V. : 61
Tout le membre : 70.
Donc, nous n'avons pas obtenu d'amélioration au niveau du T.A.V. ou des points histaminiques.

Observation N° 18

M. A..., âgé de 69 ans
pesant 61 kg pour 1,70 m
présente un diabète gras ancien de 10 ans
traité par médication orale et régime alimentaire à 1 800 cal.
Ce malade présente une claudication intermittente à 200 m, une dyspnée d'effort avec, à l'E.C.G., un bloc de branche droit.
La T.A. est à 13/8.
Les pouls pédieux sont abolis

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	3	1	0
g.	2	2	1

Le F.O. difficilement visible en raison d'une cataracte bilatérale.
La première fluoroscopie, pratiquée le 26 novembre 1973 au niveau du membre inférieur droit, nous donne :
7 - 14 - 32 - 40 - 50
T.A.V. : 64
Tout le membre : 60.
Ce malade a reçu le lot Houdé n° 18.
La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 7 décembre 1973, nous donne :
3 - 6 - 22 - 33 - 35
T.A.V. : 47
Toute la jambe : 55.
Donc, nous avons obtenu un raccourcissement de 17 secondes du T.A.V. et une amélioration significative des 3e, 4e et 5e points.

Observation N° 19

Madame B..., âgée de 48 ans
pesant 61 kg pour 1,55 m
présente un diabète gras de découverte récente (15 jours)

traité par médication orale·

L'examen clinique ne trouve pas de douleurs des membres inférieurs mais les pouls pédieux sont abolis.

L'auscultation décèle un souffle systolique d'athérostlérose, l'E.C.G. ne montre pas d'anomalie.

La T.A. est à 20/10

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	6	6	2
g.	7	3	3

Le F.O. montre une rétinopathie hypertensive stade I, avec reflet artériel augmenté et spasmes vasculaires ; une rétinopathie diabétique stade I avec micro-anévrisme, hémorragie, exsudats et rétinite proliférante vasculaire symétrique.

La première fluoroscopie, pratiquée le 20 décembre 73 au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

15 - 26 - 52 - 88 - 114

T.A.V. : 260

Tout le membre : 281.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 19.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 31 décembre 1973, nous donne :

17 - 28 - 50 - 92 - 120

T.A·V. : 320.

Donc, nous n'avons pas obtenu d'amélioration du T.A.V. et des point histaminiques.

Observation N° 20

M. E..., 66 ans

pesant 49 kg pour 1,61 m

présente un diabète maigre ancien de 12 ans

traité par 17 u. d'insuline M.N. et un régime alimentaire à 2 200 cal.

L'examen clinique retrouve une claudication intermittente à 150 m, les pouls tibial postérieur et pédieux du côté gauche sont abolis.

L'auscultation et l'E.C.G. sont normaux·

T.A. : 15/6

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	5	2	1
g.	5	1	0

Le F.O. montre une sclérose artériolaire très prononcée avec reflet artériel augmenté et nodule dysaurique ; une rétinopathie diabétique, forme micro ponctuée avec micro-anévrismes et micro-exsudats.

La première fluoroscopie, pratiquée le 31 décembre 1973 au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

5 - 25 - 30 - 31 - 32

T.A.V. : 55

Tout le membre : 62.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 20.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 4 janvier 1974, nous donne :

6 - 24 - 26 - 30 - 34

T.A.V. : 45

Tout le membre : 58.

Donc, nous avons obtenu un raccourcissement de 10 secondes du T.A.V. mais pas d'amélioration au niveau des points.

Observation N° 21

M. C..., âgé de 34 ans

pesant 65 kg pour 1,74 m

présente un diabète maigre ancien de 13 ans

traité par 40 u. d'insuline M.N. et un régime alimentaire à 2 400 calories.

L'examen clinique des membres inférieurs retrouve seulement des dysesthésies mal systématisées sans trouble objectif, tous les pouls périphériques sont perçus.

L'E.C.G. sans altération.

La T. A. à 14/8.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	6	4	4
g.	6	6	3

Le F.O. est normal.

La première fluoroscopie, pratiquée le 12 janvier 1974 au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

4 - 5 - 42 - 46 - 70

T.A.V. : 58

Tout le membre : 96.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 21.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 24 janvier 1974, nous donne :

5 - 7 - 19 - 35 - 148

T.A.V. : 102

Tout le membre : 164.

Donc, loin d'obtenir une amélioration, nous avons retrouvé un allongement des temps d'éclairement des 3e, 4e et 5 points et du T.A.V.

Observation N° 22

M. B..., âgé de 41 ans

pesant 59 kg pour 1,73 m

présente un diabète ancien de 8 ans,

traité uniquement par le régime alimentaire.

L'examen clinique des membres inférieurs retrouve seulement une abolition des pouls pédieux ; l'auscultation et l'E.C.G. sont normaux.

La T.A. est de 12/6

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	3	2	1
g.	4	3	2

Le F.O. est normal.

La première fluoroscopie, pratiquée le 16 février 1974 au niveau du membre inférieur droit, nous donne :

6 - 7 - 21 - 38 - 44

T.A.V. : 88

Tout le membre : 90.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 22.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 26 février 1974, nous donne :

1 - 3 - 5 - 12 - 15

T.A.V. : 21

Tout le membre : 35.

Donc, nous avons obtenu un raccourcissement du T.A.V. de 57 secondes et une amélioration des différents points.

OBSERVATION N° 23

Madame C..., âgée de 61 ans

pesant 71 kg pour 1,54 m

présente un diabète maigre ancien de 11 ans

traité par 25 u. d'insuline M.N. et un régime alimentaire à 1°200 calories.

L'examen clinique des membres inférieurs retrouve une claudication intermittente à 200 m avec abolition des pouls pédieux ; la malade se plaint d'essoufflement à l'effort, de précordialgies à type d'angor calmées par la TRINITINE.

L'E.C.G. objective des signes de coronarite.

La T.A. est de 13/8 avec une hypotension orthostatique.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	6	4	4
g.	6	6	3

Le F.O. est normal.

La première fluoroscopie, pratiquée le 19 février 1974, nous donne, au niveau du membre inférieur droit :

6 - 7 - 17 - 20 - 35

T.A.V. : 75

Tout le membre : 80.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 23.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 2 mars 1974, nous donne :

5 - 6 - 9 - 10 - 24

T.A.V. : 30

Tout le membre : 40.

Nous avons donc obtenu une amélioration de 45 secondes du temps artério-veineux et un raccourcissement significatif du temps d'éclairement des 3e, 4e et 5e points.

OBSERVATION N° 24

Madame J..., âgée de 62 ans

pesant 84 kg pour 1,70 m

présente un diabète gras ancien de 12 ans

traité par médication orale et régime alimentaire à 1 200 calories.

L'examen clinique des membres inférieurs retrouve uniquement une abolition bilatérale des pouls tibiaux postérieurs et pédieux.

Cette malade se plaint de précordialgies calmées par la NATIROSE, sans traduction électrique.

La T.A. est de 13/6.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	4	2	1
g.	3	2	1

Le F.O. ne montre pas de signes de rétinopathie diabétique mais seulement un début de cataracte.

La première fluoroscopie, pratiquée le 26 février 1974, au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

3 - 6 - 8 - 25 - 26

T.A.V. :93

Tout le membre : 110.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 24.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 7 mars 1974, nous donne :

3 - 4 - 5 - 20 - 25

T.A.V. : 38

Tout le membre : 47.

Donc, nous avons obtenu une amélioration significative du T.A.V. raccourci de 45 secondes sans retentissement au niveau des points.

OBSERVATION N° 25

Madame T..., âgée de 81 ans,
pesant 44 kg pour 1,50 m
présente un diabète gras ancien de 4 ans,
traité par médications orales et régime alimentaire à 1 600 calories.

Sur le plan clinique, on retrouve une claudication intermittente à 100 m sans crampe nocturne ni essoufflement à l'effort.

L'auscultation retrouve un souffle systolique d'athéro-sclérose.

L'E.C.G. montre quelques extra-systoles ventriculaires.

La T.A. est à 18/10.

Les pouls périphériques, poplité gauche, tibiaux postérieurs et pédieux sont abolis.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	1	1	0
g.	1	1	0

Au niveau de l'œil droit, une cataracte rendant le F.O. invisible, et au niveau de l'œil gauche, un F.O. normal pour l'âge.

La première fluoroscopie, pratiquée le 16 mars 74, nous donne, au niveau du membre inférieur gauche :

9 - 10 - 11 - 50 - 51

T.A.V. : 180

Toute la jambe : 185.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 25.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 27 mars 1974, nous donne :

9 - 16 - 20 - 23 - 24

T.A.V. : 56

Donc, nous avons obtenu une amélioration du T.A.V. de 124 secondes et un raccourcissement des 4e et 5e points. De plus, une amélioration clinique, en ce qui concerne le périmètre de marche, est à noter.

Observation N° 26

Madame L..., âgée de 65 ans,

pesant 62 kg pour 1,63 m

présente un diabète ancien de 10 ans

traité par l'insuline M.N. 30 u. par jour, un régime alimentaire à 1 400 calories.

Sur le plan clinique, on retrouve des douleurs des membres inférieurs en rapport avec une neuropathie traitée par vitamine B 1, B 6, B 12, et une abolition bilatérale des pouls fémoraux, tibiaux et pédieux.

L'E.C.G. ne montre pas d'altérations.

La T.A. est à 13/6.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	5	4	1
g.	5	4	1

Le F.O. montre une rétinopathie diabétique stade III au niveau de l'œil droit, et des signes de cataracte au niveau de l'œil gauche.

La première fluoroscopie, pratiquée le 16 mars 1974, au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

15 - 32 - 43 - 73 - 172

T.A.V. : 300.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 26.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 27 mars 1974, nous donne :

10 - 30 - 38 - 68 - 92

T.A.V. : 184.

Donc, nous avons obtenu une amélioration de 116 secondes du T.A.V. et un raccourcissement du temps d'éclairement des 4e et 5e points histaminiques.

Observation N° 27

M. T..., âgé de 45 ans

pesant 75 kg pour 1,68 m

présente un diabète maigre ancien de 13 ans

traité par l'insuline M.N. 40 u. par jour, présentant cliniquement une abolition des pouls tibial postérieur et pédieux droit.

L'E.C.G. est normal.

La T.A. à 13/8.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	5	3	1
g.	6	5	3

Le F.O. montre des micro-anévrismes, des micro-exsudats, sans hémorragies et un œdème rétinien central. Il s'agit d'une rétinopathie diabétique stade III.

La première fluoroscopie, pratiquée le 20 mars 1974 au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

8 - 9 - 31 - 52 - 53

T.A.V. : 85

Toute la jambe : 73.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 27.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 2 avril 1974, nous donne :

26 - 28 - 35 - 50 - 52

T.A.V. : 83

Toute la jambe : 72.

Donc, nous n'avons pas obtenu d'amélioration au niveau des points et du T.A.V.

OBSERVATION N° 28

Madame B..., âgée de 69 ans

pesant 65 kg pour 1,55 m

présente un diabète maigre ancien de 34 ans

traité par 24 u. d'insuline M.N. par jour et un régime alimentaire à 1 200 calories (sans sel).

L'E.C.G. montre une fibrillation auriculaire et des troubles de la repolarisation en rapport avec une ischémie lésion sous-endocardique et une hypertrophie ventriculaire gauche traitée par ACYLANIDE.

Cliniquement, pas de claudication intermittente, tous les pouls périphériques sont perçus.

La T.A. est de 15/8

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	3	3	1
g.	2	2	1

Le F.O. montre une rétinopathie diabétique stade III avec hémorragie et exsudats et des signes d'athérosclérose.

La première fluoroscopie, pratiquée le 16 avril 1974, au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

10 - 18 - 25 - 34 - 35

T.A.V. : 80

Toute la jambe : 95.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 28

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 27 avril 1974, nous donne :

9 - 10 - 13 - 14 - 15

T.A.V. : 17

Toute la jambe : 30.

Donc, nous avons obtenu une amélioration du T.V.A. et du temps d'éclairement des 2e, 3e, 4e et 5e points.

OBSERVATION N° 29

M. C..., âgé de 70 ans

pesant 57 kg pour 1,63 m

présente un diabète ancien de 38 ans

traité par insuline R.P.T. 18 u. et un régime alimentaire à 2 200 calories.

Cliniquement, le malade se plaint de paresthésies des membres inférieurs, sans crampe de décubitus ni claudication intermittente.

L'auscultation est normale.

La T.A. est de 14/7.

Les pouls pédieux sont abolis.

L'E.C.G. ne montre pas d'altérations.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	4	3	1
g.	3	2	1

Le F.O. montre des micro-anévrismes avec exsudats au niveau de l'œil droit et, au niveau de l'œil gauche, un œdème maculaire avec micro-anévrisme.

La première fluoroscopie, pratiquée le 18 avril 1974, au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

22 - 23 - 43 - 44 - 45

T.A.V. : 63

Toute la jambe : 102.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 29.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 29 avril 1974, nous donne :

8 - 10 - 19 - 24 - 30

T.A.V. : 42

Toute la jambe : 59.

Donc, nous avons obtenu une amélioration du T.A.V. de 21 secondes ainsi que des 3e, 4e et 5e points.

Observation N° 30

M. C..., âgé de 72 ans

pesant 61 kg pour 1,65 m

présente un diabète maigre ancien de 12 ans

traité par 33 u. insuline M.N. et un régime alimentaire à 1 800 calories.

Sur le plan clinique, on retrouve une claudication intermittente dont le périmètre de marche est difficile à préciser.

Les pouls tibiaux postérieurs et pédieux sont difficilement perçus.

L'auscultation et l'E.C.G. sont normaux.

La T.A. de 17/9.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	4	3	2
g.	3	3	1

Le F.O. montre une rétinopathie diabétique stade III léger, forme microponctuée.

La première fluoroscopie, pratiquée le 18 avril 1974 au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

5 - 6 - 20 - 23 - 30

T.A.V. : 55

Toute la jambe : 70.

Ce malade a reçu le lot Houdé n 30.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 29 avril 1974, nous donne :

5 - 9 - 19 - 25 - 33

T.A.V. : 57

Toute la jambe : 66.

Donc, nous n'avons pas obtenu d'amélioration du T.A.V. ni des points.

Observation N° 31

Madame F..., âgée de 71 ans

pesant 55 kg pour 1,62 m

présente un diabète maigre ancien de 20 ans

traité par 41 u. d'insuline N.P.H. et un régime alimentaire à 1 600 calories.

Présente une claudication intermittente à 100 m.

L'auscultation et l'E.C.G. sont normaux.

T.A. : 15/8.

Les pouls pédieux postérieurs et tibiaux gauches ne sont pas perçus.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	5	3	1
g.	4	1	1

Le F.O. montre une forme microponcutée avec hémorragie, exsudats, œdème : stade III.

La première fluoroscopie, pratiquée le 2 mai 1974, nous donne :

2 - 8 - 18 - 92 - 117

T.A.V. : 142.

Cette malade a reçu le lot Houdé n° 31.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 11 mai 1974, nous donne :

7 - 8 - 10 - 15 - 21

T.A.V. : 23.

Donc, nous avons obtenu un raccourcissement du T.A.V. de 119 secondes et une amélioration des 3e, 4e et 5e points.

De plus, l'amélioration clinique est manifeste, la claudication intermittente a pratiquement disparu.

Observation N° 32

M. L..., âgé de 60 ans
pesant 53 kg pour 1,65 m
présente un diabète maigre ancien de 30 ans
traité par insuline amorphe et un régime alimentaire à 1 800 calories.

Sur le plan clinique, on retrouve une claudication intermittente dont le périmètre de marche est difficile à préciser, l'auscultation et l'E.C.G. sont normaux.

T.A. : 15/9.

Les pouls poplités gauches, tibiaux postérieurs et pédieux sont abolis.

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	3	2	1
g.	1	1/2	1/2

Le F.O. montre de rares microanévrismes : stade I.

La première fluoroscopie, pratiquée le 11 mai 1974, au niveau du membre inférieur gauche, nous donne :

5 - 6 - 7 - 10 - 15

T.A.V. : 50

Toute la jambe : 44.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 32.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 21 mai 1974, nous donne :

8 - 9 - 11 - 12 - 19

T.A.V. : 44

Toute la jambe : 45.

Donc, nous n'avons pas obtenu d'amélioration ni du T.A.V. ni des points histaminiques.

Observation N° 33

M. B..., âgé de 67 ans

pesant 60 kg pour 1,66 m

présente un diabète ancien de 15 ans

traité par médication orale, régime alimentaire à 1°200 calories sans sel.

Sur le plan clinique, on retrouve uniquement une sensation de pieds froids et une abolition des pouls tibiaux et pédieux.

L'auscultation et l'E.C.G. sont normaux.

La T.A. de 19/9

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	4	2	1
g.	3	2	1

Le F.O. montre une rétinopathie stade III forme micro-ponctuée mixte, hémorragique et exsudative.

La première fluoroscopie, pratiquée le 21 mai 1974, nous donne (sur le membre inférieur gauche) :

5 - 13 - 15 - 26 - 28

T.A.V. : 54

Toute la jambe : 60.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 33.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 1er juin 1974, nous donne :

6 - 22 - 29 - 34 - 36

T.A.V. : 58

Toute la jambe : 64.

Donc, nous n'avons pas obtenu d'amélioration au niveau du T.A.V. ni des points histaminiques.

Observation N° 34

M. P..., âgé de 60 ans

pesant 63 kg pour 1,70 m

présente un diabète maigre ancien de de 30 ans

traité par 38 u. d'insuline M.N.

Sur le plan clinique, on retrouve une abolition des pouls pédieux et quelques paresthésies.

L'auscultation et l'E.C.G. sont normaux.

T.A. : 15/8

I. O. :	1/3 S	1/3 M	1/3 I
d.	4,5	3	1
g.	3	2	1

Le F.O. montre un aspect mixte d'athéro-sclérose et diabète. Quelques micro-exsudats et des hémorragies disséminées : stade II.

La première fluoroscopie, pratiquée le 5 juin 1974, nous donne (au niveau du membre inférieur gauche) :

10 - 11 - 19 - 23

T.A.V. : 53

Toute la jambe : 56.

Ce malade a reçu le lot Houdé n° 34.

La deuxième fluoroscopie, pratiquée le 15 juin 1974, nous donne :

1 - 3 - 5 - 13 - 17

T.A.V. : 28

Toute la jambe : 32.

Donc, nous avons obtenu une amélioration des points et du T.A.V.

TABLEAUX RECAPITULATIFS - ETUDE ANALYTIQUE
COMMENTAIRES DES RESULTATS

Cette étude est faite sous forme de tableaux dans lesquels nous faisons figurer par colonne :

— le numéro de l'observation et donc du lot utilisé ;

— le sexe et l'âge du malade ;

— la durée d'évolution de l'état diabétique cliniquement manifeste ;

— le traitement anti-diabétique ayant conduit, en cours d'hospitalisation, au meilleur équilibre du diabète :

- régime : R.
- Insulinothérapie :Ins.
- Sulfamides Hypoglycémiants : Sulf.
- Biguanides : Big.

— le stade de la rétinopathie diabétique éventuelle ;

— le stade clinique de l'artérite des membres inférieurs en utilisant la codification classique :

- 0 = état normal ;
- I = absence de signe fonctionnel ; présence de signes physiques : modifications des pouls diminués ou abolis ;
- II : claudication intermittente.

N°	Sexe	Age	Durée	T.	F.O.	Art. M.I.	Ind. Oscil. d.	Ind. Oscil. g.	Fluoroscopie	T.A.V.	Jambe	Lot	
1	M	22	5 ans	Ins. + R.	0	0	3,5-3		25 33 39 49 58 20 24 30 33 36	71 73	64 40	P = T.A.V. = 0 Pts (—)	= 0
2	M	56	15	Ins. + R.	III	0	4	-3	4 6 13 17 20 9 10 12 14 16	61 27	38 20	P = T.A.V. = — 34 Pts = 0	+++
3	M	60	7	Suf. + R.	I	II	6	-4	20 35 50 67 75 6 10 13 17 18	88 28	95 36	G = T.A.V. = — 60 Pts (—)	+++
4	M	47	1	Ins. + R.	0	I	3,5-3,5		11 15 20 21 24 10 16 21 23 25	63 65	30 31	P = 0	
5	M	58	15	Big. Sulf. + R.	0	I	4,5-2,5		18 26 30 36 40 15 22 23 32 40	52 56	44 45	G = 0	
6	M	42	1	Big. Suf. + R.	0	0	3,5-5		15 21 24 30 38 7 8 11 12 14	98 27	45 33	G = T.A.V. = — 71 Pts (—)	+++
7	M	54	16	R.	0	0	1,5-2		12 14 26 40 46 17 18 26 28 32	60 36	70 44	P = T.A.V. = — 24 Pts (—)	++
8	M	42	3	Ins. + R.	0	0	2	-2,5	16 18 34 35 36 10 12 16 20 24	44 26	47 30	G = T.A.V. = — 18 Pts (—)	++
9	F	52	13	Suf.	III	II	5	-4,5	8 13 22 43 50 7 15 18 33 38	52 40	76 66	P = T.A.V. = — 12 Pts (—)	+

10	M	61	15	Ins. + R.	II	I	2	-2	8 12 21 31 63 75 88 10 11 16 19 35 49 54	P = T.A.V. = — 26 Pts (—)	++
11	F	71	20	Suf.	III	II	2	-1	7 9 10 13 28 55 78 7 8 20 32 35 50 72	G = 0	
12	M	21	16	Ins. + R.	IV	0	7	-6,5	4 8 14 44 58 127 4 7 13 93 188 400	P = 0	
13	F	60	7 ans	Suf.	I	I	3	-4	17 18 20 23 39 59 19 20 33 44 56 87	P = 0	
14	M	49	8	Ins.	0	0	8	-9	6 15 23 26 44 77 89 11 14 22 27 37 48 52	G = T.A.V. = — 29 Pts = 0	++
15	F	35	4	Ins.	0	I	1	-1	5 7 10 33 40 52 55 2 5 11 14 17 27 47	G = T.A.V. = — 25 Pts (—)	++
16	M	20	15	Ins.	0	0	5	-5	8 11 24 80 92 147 270 4 6 28 41 43 52 67	G = T.A.V. = — 93 Pts (—)	+++
17	F	54	6	Ins.	IV	I	6	-4	11 17 23 35 48 58 12 16 25 32 51 61	P = 0	
18	M	69	10	Suf. + Big.	cata-racte	II	1	-2	7 14 32 40 50 64 60 3 6 22 33 35 47 55	P = T.A.V. = — 17 Pts (—)	++
19	F	48	15 jo.	Suf. + Big.	IV	I	6	-3,5	15 26 52 88 114 260 281 17 28 50 92 120 320	G = 0	
20	M	66	12 ans	Ins.	II	II	2	-1	5 25 30 31 32 55 62 6 24 26 30 34 45 58	G = T.A.V. = — 10 Pts = 0	+

N°	Sexe	Age	Durée	T.	F.O.	Art. F.O.	Ind. Oscil. d.	Ind. Oscil. g.	Fluoroscopie	T.A.V.	Jambe	Lot	
21	M	34	13	Ins.	0	0	6	-6	4 5 42 46 70 5 7 19 35 148	58 102	96 164	P = 0	
22	M	41	8	R.	0	1	1,5	-2,5	6 7 21 38 44 1 3 5 12 15	88 21		P = T.A.V. = — 67 Pts (—) Amélioration clinique	+++
23	F	61	11	Ins. + amorphe	0	II	4	-6	6 7 17 20 35 5 6 9 10 24	75 30		G = T.A.V. = — 45 Pts (—) Amélioration clinique	+++
24	F	62	12 ans	Suf. + Big.	0	I	2	-2	3 6 8 25 26 3 4 5 20 25	93 38		G = T.A.V. = — 45 Pts = 0 Plus de paresthésies	+++
25	F	81	4	Suf. + Big.	0	II	1	-1	9 10 11 50 51 5 16 20 23 24	180 56	185 65	G = T.A.V. = — 124 Pts (—) Amélioration clinique	+++
26	F	65	10	Ins.	II	I	4	-4	15 32 43 73 172 10 30 38 68 92	300 184		G = T.A.V. = — 116 Pts (—)	+++
27	M	45	13	Ins.	III	I	3	-5	8 9 31 52 53 26 28 35 50 52	85 83	76 72	P = 0	

28	F	69	34	Ins.	III	I	3	-2	10 18 25 34 35 80 95 9 10 13 14 15 17 30	G = T.A.V. = — 63 Pts (—)	+++
29	M	70	38	Ins.	I	I	3	-2	22 23 43 44 45 63 102 8 10 19 24 30 42 59	P = T.A.V. = — 21 Pts (—)	++
30	M	72	12	Ins.	III	II	3	-3	5 6 20 23 30 55 70 5 9 19 25 33 57 66	P = 0	
31	F	71	20	Ins.	III	II	3	-1	6 8 18 92 117 142 7 8 10 15 21 23	G = T.A.V. = — 119 Pts (—) Amélioration clinique	+++
32	M	60	30	Ins.	I	I	1	-1	5 6 7 10 15 50 44 8 9 11 12 19 48 45	P = 0	
33	M	67	15	Sulf. + Big.	III	II	2	-2	5 13 15 26 28 54 60 6 22 29 34 36 58 64	P = 0	
34	M	60	30	Ins.	II	I	3	-2	10 11 14 19 23 53 56 1 3 5 13 17 28 32	G = T.A.V. = — 25 Pts (—)	++

— les données de la fluoroscopie et du T.A.V. avant et après le traitement ;

— la nature du lot utilisé : Glyo 6 : G ;
Placébo : P.

— l'évaluation des modifications fluoroscopiques :

- nulle par le chiffre 0 pour des variations inférieures ou égales à 5 secondes ;
- patentes et exprimées alors par un nombre de croix allant de 1 à 3 :
  - \+ = amélioration de 5 à 15 secondes
  - ++ = amélioration de 15 à 30 secondes ;
  - +++ = amélioration de plus de 30 secondes.

NOS OBSERVATIONS CONCERNANT 34 MALADES AVEC

— Sur le plan clinique :

- une majorité de diabètes maigres (20) pour 14 malades traités à l'Insuline ;
- une prédominance masculine : 22 hommes pour 12 femmes ;
- des âges situés entre 20 ans pour le plus jeune et 81 ans pour le plus âgé ; 17 malades ayant au-delà de 60 ans ;
- sur le plan de l'artérite :

  9 malades au stade 0 ;
  14 malades au stade I ;
  11 malades au stade II ;

— Sur le plan fluoroscopique :

8 malades dont le temps d'éclairement du 5e point histaminique est inférieur à 30 secondes, donc situé dans les limites de la normale, mais avec un T.A.V. supérieur à 50 secondes ;

26 malades dont le temps d'éclairement du 5e point histaminique se situe de 32 à 172 secondes.

— Sur le plan T.A.V. :

Tous les malades ont un T.A.V. supérieur à 50 secondes.

APRES TRAITEMENT DE 10 JOURS PAR LE LOT HOUDE CORRESPONDANT

— Sur le plan clinique :

Les malades présentant des troubles modérés l'amélioration fut assez difficile à apprécier ; cependant, en ce qui concerne les malades présentant une artérite stade II, c'est-à-dire avec une diminution du périmètre de marche, 4 améliorations manifestes ont pu être notées.

En revanche, nous n'avons pas noté de modifications des indices oscillométriques ; quant aux pouls périphériques, ils ne nous ont pas semblé s'être modifiés.

— Sur le plan T.A.V. :

Classons les observations selon leurs résultats, c'est-à-dire en 4 groupes :

- 1er groupe : résultats non significatifs, c'est-à-dire avec modification du T.A.V. inférieur ou égal à 5 secondes ;
- 2e groupe : résultats jugés bons, c'est-à-dire avec modification du T.A.V. comprise entre 5 et 15 secondes ;
- 3e groupe : résultats jugés très bons, c'est-à-dire avec modification du T.A.V. comprise entre 15 et 30 secondes ;
- 4e groupe : résultats jugés excellents, c'est-à-dire avec modification du T.A.V. supérieure à 30 secondes.

Raccourcissement du T.A.V. :

Inférieur à 5 secondes	Compris entre 5 et 15	Compris entre 15 et 30	Supérieur à 30
1 *4* 5 11 *12* *13* *17*	*9* 20	*7* 8 *10* 14 15 *18*	*2* 3 6 16 *22*
19 *21* *27* *30* *32* *33*		*29* 34	23 24 25 26 28
			31

Donc, nous obtenons :

— 11 résultats à +++, c'est-à-dire « excellents » ;
— 8 résultats à ++, c'est-à-dire « très bons » ;
— 2 résultats à +, c'est-à-dire « bons » ;
— 13 résultats non significatifs.

Lorsque l'on dévoile les lots utilisés, dans le précédent tableau, les lots composés par les placébo sont soulignés d'un tiret ; nous constatons :

D'UNE PART, POUR LES PLACEBO :

— 10 placébo sans action ;
— 1 placébo à + ;
— 4 placébo à ++ ;
— 2 placébo à +++.

Donc, 6 placébo donnent des résultats « très bons » ou « excellents » sur 17 utilisés, c'est-à-dire 35 % ont un effet positif.

D'AUTRE PART, POUR LE GLYO 6 :

— 3 Glyo 6 sans action ;
— 1 Glyo 6 à + ;
— 4 Glyo 6 à ++ ;
— 9 Glyo 6 à +++.

Donc, 13 produits actifs donnent des résultats « très bons » ou « excellents » sur 17 utilisés. Donc, 76 % entraînent des effets favorables.

Quant à l'efficacité de certains « Placébo » et à l'inefficacité de certains « produits actifs », nous n'avons pu retrouver dans les observations des critères pouvant expliquer ces incohérences.

Cela montre bien l'utilité d'une telle étude en double aveugle.

D'autre part, la valeur du critère « temps artério-veineux » peut être remise en question à la lumière des résultats observés par ailleurs au niveau de l'éclairement des papules dermiques.

Nous allons, dans un tableau synoptique, comparer les modifications obtenues sur le T.A.V. et la somme du temps d'éclairement des 4e et 5e points histaminiques qui semblent les plus fiables parmi les 5 papules dermiques.

Nous ferons figurer dans ce tableau :

— le numéro de l'observation, et donc du lot utilisé ;
— les modifications après traitement de la somme du temps d'éclairement des 4e et 5e papules, en faisant précéder d'un — les raccourcissements et d'un + les augmentations, de même pour :
— les modifications du T.A.V.
— la nature du lot utilisé.
— nous affecterons les deux résultats, papules et T.A.V., d'un des trois qualificatifs :
  - efficace = E pour une diminution de 30 secondes ou plus pour les papules et 15 secondes ou plus pour le T.A.V. ;
  - douteux = D pour une diminution de moins de 30 secondes pour les papules et moins de 15 secondes pour le T.A.V. ;
  - Inefficace = I lors d'une exagération des résultats.

N° du lot	Différence du total des 4e et 5e	Nat. du lot	Différence du T.A.V.	N° du lot	Différence du total des 4e et 5e	Nat. du lot	Différence du T.A.V.
1	— 38 = E	P	+ 2 = I	18	— 35 = E	P	— 17 = E
2	— 7 = I	P	— 34 = E	19	+ 10 = I	G	+ 60 = I
3	e— 107 = E	G	— 60 = E	20	+ 1 = I	G	— 10 = D
4	+ 3 = I	P	+ 2 = I	21	+ 67 = I	P	+ 44 = I
5	— 4 = I	G	+ 4 = I	22	— 55 = E	P	— 67 = E
6	— 42 = E	G	— 71 = E	23	— 21 = D	G	— 45 = E
7	— 26 = D	P	— 24 = E	24	— 6 = I	G	— 45 = E
8	— 27 = D	G	— 18 = E	25	— 54 = E	G	— 124 = E
9	— 22 = D	P	— 12 = D	26	— 85 = E	G	— 116 = E
10	e— 40 = E	P	— 26 = E	27	— 3 = I	P	— 2 = I
11	+ 26 = I	G	— 5 = D	28	— 40 = E	G	— 63 = E
12	+ 79 = I	P	+ 373 = I	29	— 35 = E	P	— 21 = E
13	+ 38 = I	P	+ 28 = I	30	+ 5 = I	P	+ 2 = I
14	— 6 = I	G	— 29 = E	31	— 173 = E	G	— 119 = E
15	— 42 = E	G	— 25 = E	32	= 6 = I	P	— 2 = I
16	— 88 = E	G	— 93 = E	33	+ 16 = I	P	+ 4 = I
17	0 = I	P	+ 3 = I	34	— 12 = D	G	— 25 = E

Nous constatons :

10 dissociations entre les 2 types de résultats, tant en ce qui concerne les lots composés de « produits actifs » que ceux composés « de placébo ».

Lorsque nous étudions ces dissociations à la lumière de la composition des lots, nous remarquons qu'elles se font en faveur de la mesure du T.A.V. pour 8 d'entre elles.

Cela confirme donc la supériorité du T.A.V. et l'intérêt de sa mesure au cours de toute fluoroscopie.

CONCLUSIONS

1.) Le Piridoxilate présente, dans l'artériopathie diabétique, une intérêt particulier du fait de son mécanisme d'action différent des substances thérapeutiques habituelles. Ce mécanisme, que nous nous sommes efforcés d'analyser, aboutit à une meilleure utilisation de l'oxygène par les cellules.

2.) Nous avons montré par ailleurs la valeur de l'exploration de la vascularisation des membres inférieurs par la fluoroscopie et le test artérioveineux. C'est une méthode élégante et fidèle permettant de définir une artériopathie et de surveiller son évolution.

3.) Une étude en double insu a, dès lors, été conduite chez 34 diabétiques hospitalisés présentant des résultats nettement pathologiques et traités dans des conditions identiques pendant 10 jours par voie intra-musculaire, soit par un placebo, soit par du Piridoxilate.

L'appréciation des résultats thérapeutiques fut faite avant que ne soit levé le secret de la nature du produit utilisé.

Ainsi put être définie objectivement l'efficacité du Piridoxilate par une comparaison des « scores » :

13 succès sur 17 cas pour le Piridoxilate

6 succès sur 17 cas pour le placebo.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 9 Octobre 1974.

Le Président de l'Université Paul Sabatier,

L. LARENG.

Vu, le Président du Jury,

Y. DENARD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amalric (P.). — La rétinopathie diabétique. *Rev. du Prat.*, 1969, *19* (20-21) - 2993-3015.

2. Arbus (L.), Lazorthes (Y.), Espagno (M.-Th.). — L'action du Piridoxilate sur les manifestions cliniques secondaires des traumatismes crâniens. *Gazette Médicale de France*, 1970, *21*, 25-27.

3. Aubertin et Guitrand (J.-C.). — Exploration fluoroscopique systématique des membres inférieurs chez les diabétiques. *Le Diabète*, 1965, *13*, 127-131.

4. Barthe (G.). — Le piridoxilate dans le traitement des états dégénératifs du diabète sucré. *Méd. Int.*, fév. 1969, *2*, 181-184.

5. Blumenthal (H.-T.), Berns (A.-W.), Owens (C.-T.), Hirata (Y.). — The pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis. The signifiance of various histopathogical components of the disease. *Diabetes*, 1962, *11*, 296-307.

6. Boccalon (H.), Puel (P.), Serres (P.), Guiraud (R.), Danet (A.), Enjalbert (A.). — Les profils hémodynamiques de l'artériopathie chronique des membres évalués par la méthode au Xénon 133. 1°) Présentation de la méthode. Mesure du débit sanguin musculaire. *Rev. de Méd. de Tlse*, 1972, 783-793, VIII.

7. Boccalon (H.), Puel (P.), Serres (P.), Guiraud (R.), Danet (A.), Enjalbert (A.). — Les profils hémodynamiques de l'artériopathie chronique des membres évalués par la méthode au Xénon 133. 2°) Etude de la pression de perfusion et de la vitesse circulatoire. Les résistances vasculaires périphériques. *Rev. de Méd. de Tlse*, 1972, 873-883, VIII.

8. Boccalon (H.), Puel (P.), Serres (P.), Guiraud (R.), Danet (A.), Enjalbert (A.). — Les profils hémodynamiques de l'artériopathie chronique des membres évalués par la méthode au Xénon 133. 3°) Profils hémodynamiques et indications thérapeutiques. *Rev. de Méd. de Tlse*, 1973, 21-31, IX.

9. Boulin (R.). — Complications artérielles du diabète sucré. *Rev. Prat.*, 1955, *5*, 463-468.

10. Calmettes (L.), Deodati (F.), Bec (P.), Bechaq (C.). — La rétinopathie diabétique. Aspects cliniques et infra-cliniques. *Rev. Méd. de Tlse*, 1967, *3*, 123-129.

11. Camerini-Davalos (R.-A.). — Biochemical and histological aspects of prediabetes. On the nature and treatment of diabetes. *Liebtel and G.A. Wrenshall Ed. Amsterdam*, 1965 (657-668). *Excepta Medica Foundation.*

12. Canivet (J.), Deuil (R.), Eschwege (E.), Hazard (J.), Lubetzky (G.), Valleron (A.-J.) et Bernheim (R.). — Les antidiabétiques oraux jouent-ils dans la mortalité cardio-vasculaire du diabète ? A propos du rapport de l'U.G.D.P. et des controverses qu'il a suscitées. *Presse Méd.*, 1971, *79*, 2437-44.

13. Carre (R.). — L'angiopathie diabétique. *Rev. Méd.*, 1972, III, 167-172.

14. Coste (H.). — Exploration par la fluoresceïne de l'état vasculaire des membres inférieurs chez les diabétiques. *Thèse Toulouse*, 1972, n° 32.

16. Darnaud (Ch.), Darnaud (J.). — Le diabète. *Presse Universitaire de France. Collection « Que sais-je ? »*, n° 124, 5e édition 1970.

17. Darnaud (Ch.), Denard (Y.), Moreau (G.), Frexinos (J.). — Introduction à l'étude des angiopathies diabétiques. *Rev. Méd. de Tlse*, 1967, *3*, 221-229.

18. Denard (Y.), Darnaud (J.). — Le diabète. *Cours magistral.*

19. Dupré (A.), Bonafé (J.-L.), Lassere (J.), Sorbara (A.-M.). — Les complications cutanées du diabète sucré. *Rev. Méd. de Tlse*, 1973, 8, 1459-1489.

20. Enjalbert (A.), Puel (P.). — Conduite à tenir devant une artériopathie chronique des membres inférieurs. *Rev. Méd. Tlse*, 1974, *10*, 665-671.

21. Fourneau (J.-P.). — Génèse d'un médicament. *Produit et Problèmes pharmaceutiques*, juin 1971.

22. Gauthier (L.-C.). — La fragilité capillaire du diabétique. *Thèse Toulouse*, 1971, N° 14.

23. Le Goff (Y.), Gerard (R.), Argemi (B.), Casalonga (J.), Simonin (R.). — Effets du piridoxilate sur la micro-circulation des diabétiques. *Marseille Médical*, 1971, *4*, 277-281.

24. Le Goff (Y.). — Effets du piridoxilate sur la micro-circulation des diabétiques. *Thèse Marseille*, 1970, n° 29.

25. Goldenberg (S.). — Les artériopathies diabétiques. Histologie et physiologie. *Rev. Méd.*, 1970, *11*, 813-823.

26. Jouve (A.), Pierron (J.), Aubert (M.). — La place de la fluoroscopie dans l'exploration vasculaire des membres. Bilan d'une expérience de 8 années. *Sem. Hôp.*, 1958, *34*, 593-603.

27. Laffont (R.). — Contribution à l'étude de l'angiopathie diabétique. *Thèse Marseille*, 1969, n° 85.

28. Larcan. — Etude du débit vasculaire intratissulaire chez le diabétique à l'aide du Xénon 133. A propos de 42 observations. *Le Diabète*, 1969, *17*, 162-168.

29. Lege (A.), Chauveau (P.), Fresnau (M.). — Expérimentation clinique du piridoxilate chez le sujet âgé. *La Médecine Praticienne*. 1970, *26*, 99-102.

30. Lubetski (J.). — Glyco-protéines et diabète. *Rev. Méd.* 1970. *11*, 831-877.

31. Lubetski (J.). — Caractères propres aux artérites diabétiques. *Vie Médicale*, 1967, *48*, 431.

32. Marble (A.). — Angiopathy in diabetes : an unsolved problem. *Diabetes*, 1967, *16*, 825-838.

33. Micheau (Ph.), Costagliola (M.). — Le piridoxilate en chirurgie réparatrice. *Médecine Interne*, 1970, n° 2, 59-61.

34. Mirouze (J.), Mary (P.). — Angiopathies diabétiques. *Rev. Prat.*, 1968, *26*, 3735-3741.

35. Perrier (F.). — L'angiopathie diabétique. *Rev. de Méd.*, 1973, *14*, 945-959.

36. Pieri (J.), Casalonga (J.), Casalonga (G.). — Les artérites diabétiques. Intérêt du test artério-veineux dans leur dépistage. *Presse Médicale*, 1966, *38*, 74-77.

37. Pieri (J.), Casalonga (J.), Casalonga (G.). — Six années d'expérience du test artério-veineux, son intérêt dans le diagnostic des artérites et la surveillance de leur traitement. *Sud Médical et Chirurgical*, 1966, *12*, 751-756.

38. Robert (L.), Robert (B.). — Le rôle de la biosynthèse des glycoprotéines dans la pathogénie du diabète. *Symposium Mégève,* 1972. — Labo. Servier.

39. Ruffo (A.). — Réactivité du glyoxilate et régulation du cycle citrique dans les tissus animaux. *Bull. Soc. Chim. Biol.,* 1967, *5,* 461-476.

40. Russel. — Gingival changes in diabetes mellitus. Vascular changes. *Acta Path. Microbiol. Scand.,* 1966, *68,* 161-167.

41. Simonin (R.), Argeni (B.), Vague-Robert (D.), Casalonga (J.), Laffont (R.). — La micro-angiopathie diabétique. Etude comparative des différentes méthodes de dépistage. *Marseille Médical,* 1970, *9,* 643-648.

42. Simonin (R.). — Notions pathogéniques récentes sur le diabète. Applications thérapeutiques. *Marseille Médical,* 1966, 7-8.

43. Siperstein (M.-D.). — Rôle de l'hypertrophie de la membrane basale dans la maladie vasculaire diabétique. *Symposium Mégève,* 1972. — Labo. Servier.

44. Tchobrousky (G.). — Peut-on, en traitant le diabète sucré, ralentir ou éviter l'évolution de la rétinopathie diabétique ? *Symposium Mégève,* 1972. — Labo. Servier.

45. Verdier (D.), Suc (J.-M.). — Les néphropathies diabétiques et leurs rapports avec le syndrome de micro-angiopathie diabétique. *Rev. de Méd. de Tlse,* 1974, X, 29-48.